

JP 11-512723

Spiro-aza-bicyclic cpds. with both basic and acidic side chains - are platelet aggregation inhibitors, useful for treating thrombotic diseases, e.g., angina, stroke, ischaemia, infarction and restenosis

Patent Assignee: COR THERAPEUTICS INC; LILLY & CO ELI; MILLENNIUM PHARM INC; FISHER M J; JAKUBOWSKI J A; MASTERS J J; MULLANEY J T; PAAL M; RUHTER G; RUTERBORIES K J; SCARBOROUGH R M; SCHOTTEN T; STENZEL W

Inventors: FISHER M J; JAKUBOWSKI J A; MASTERS J J; MULLANEY J T; PAAL M; RUHTER G; RUTERBORIES K J; SCARBOROUGH R M; SCHOTTEN T; STENZEL W; FISHER J; JAKUBOWSKI A; MASTERS J; MULLANEY T; RUEHTER G; RUTERBORIES J; SCARBOROUGH M; RUETHER G

Patent Family							
Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
WO 9711940	A1	19970403	WO 96US15703	A	19960927	199720	B
AU 9673828	A	19970417	AU 9673828	A	19960927	199732	
EP 854869	A1	19980729	EP 96936093	A	19960927	199834	
			WO 96US15703	A	19960927		
NZ 320963	A	19990828	NZ 320963	A	19960927	199939	
			WO 96US15703	A	19960927		
JP 11512723	W	19991102	WO 96US15703	A	19960927	200003	
			JP 97513756	A	19960927		
AU 713235	B	19991125	AU 9673828	A	19960927	200006	
MX 9802379	A1	19980801	MX 982379	A	19980326	200014	
US 6291469	B1	20010918	US 954557	P	19950929	200157	
			WO 96US15703	A	19960927		
			US 9843846	A	19981005		
US 20020013325	A1	20020131	US 954557	P	19950929	200210	
			WO 96US15703	A	19960927		
			US 9843846	A	19981005		
			US 2001899886	A	20010706		
US 6528534	B2	20030304	US 954557	P	19950929	200320	
			WO 96US15703	A	19960927		
			US 9843846	A	19981005		
			US 2001899886	A	20010706		

US 20030171373	A1	20030911	US 954557	P	19950929	200367
			WO 96US15703	A	19960927	
			US 9843846	A	19981005	
			US 2001899886	A	20010706	
			US 2003354265	A	20030129	
US 6693109	B2	20040217	US 954557	P	19950929	200413
			WO 96US15703	A	19960927	
			US 9843846	A	19981005	
			US 2001899886	A	20010706	
			US 2003354265	A	20030129	
EP 854869	B1	20040825	EP 96936093	A	19960927	200456
			WO 96US15703	A	19960927	
DE 69633245	E	20040930	DE 96633245	A	19960927	200465
			EP 96936093	A	19960927	
			WO 96US15703	A	19960927	
ES 2227612	T3	20050401	EP 96936093	A	19960927	200524
DE 69633245	T2	20050908	DE 96633245	A	19960927	200559
			EP 96936093	A	19960927	
			WO 96US15703	A	19960927	

Priority Applications (Number Kind Date): US 954557 P (19950929); US 9843846 A (19981005); US 2001899886 A (20010706); US 2003354265 A (20030129)

Cited Patents: EP 635492 ; EP 655439 ; US 5451578 ; WO 9514683; WO 9638426

Patent Details					
Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
WO 9711940	A1	E	255	C07D-221/20	
Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN					
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG					
AU 9673828	A			C07D-221/20	Based on patent WO 9711940
EP 854869	A1	E		C07D-221/20	Based on patent WO 9711940

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
NZ 320963	A			C07D-221/20	Based on patent WO 9711940
JP 11512723	W		221	C07D-221/20	Based on patent WO 9711940
AU 713235	B			C07D-221/20	Previous Publ. patent AU 9673828
					Based on patent WO 9711940
MX 9802379	A1			C07D-221/20	
US 6291469	B1			C07D-221/20	Provisional application US 954557
					Based on patent WO 9711940
US 20020013325	A1			A61K-031/497	Provisional application US 954557
					Div ex application WO 96US15703
					Div ex application US 9843846
					Div ex patent <u>US 6291469</u>
US 6528534	B2			C07D-263/52	Provisional application US 954557
					Div ex application WO 96US15703
					Div ex application US 9843846
					Div ex patent <u>US 6291469</u>
US 20030171373	A1			A61K-031/5377	Provisional application US 954557
					Div ex application WO 96US15703
					Div ex application US 9843846
					Cont of application US 2001899886
					Div ex patent <u>US 6291469</u>

					Cont of patent <u>US</u> 6528534
<u>US 6693109</u>	B2			C07D-221/20	Provisional application US 954557
					Div ex application WO 96US15703
					Div ex application US 9843846
					Cont of application US 2001899886
					Div ex patent <u>US</u> 6291469
					Cont of patent <u>US</u> 6528534
<u>EP 854869</u>	B1	E		C07D-221/20	Based on patent WO 9711940
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
DE 69633245	E			C07D-221/20	Based on patent EP 854869
					Based on patent WO 9711940
ES 2227612	T3			C07D-221/20	Based on patent EP 854869
DE 69633245	T2			C07D-221/20	Based on patent EP 854869
					Based on patent WO 9711940

Abstract:

WO 9711940 A

Spiro-azabicyclic cpds. with both acidic and basic side chains, in separate rings, and of formula (I), also their salts, solvates, and hydrates, are new: in which the rings are opt. partly unsatd.; A, B = C, N, O, or S, provided that at least one atom of both A and B is C; p, q = 2-6; m = 0-p; n = 0-q; R10 = H, 1-10C alkyl, 2-6C alkenyl or alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, OH, alkoxy, arylalkoxy, amino (opt. substd.), carbamoyl, COOH, acyl, cyano, halo, nitro, sulpho, O, or S, provided that, when p = 2, then only one R10 can be O or S, and when p = 3-6, either 1 or 2 R10 can be O or S; R1 = as R10, with similar provisos for q = 2 and q = 3-6; L = a bond, or a 1-10 atom linking gp. contg. any of C, N, O, S; Q = a basic gp., and R3 = an acidic gp.

USE - (I) block the glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen receptor, in turn inhibiting platelet aggregation and thrombus formation. They are useful in treatment and prophylaxis of atherosclerosis, arteriosclerosis, myocardial infarction, angina, ischaemic attack, stroke, peripheral vascular disease, preeclampsia, embolism, restenosis and/or thrombosis after angioplasty, carotid endarterectomy, thrombocytopenic purpura, and anastomosis of vascular grafts.

(I) can also be used on medical equipment to prevent thrombus formation, including indwelling catheters, balloon pumps, ventricular assistance devices or shunts; and in extracorporeal circulation operations, renal dialysis, cardiopulmonary by-pass, haemoperfusion, and plasmapheresis. (I) can also be used to improve whole blood and platelet storage.

Admin. of (I) is oral, parenteral, topical, rectal, or by inhalation. Amts. are 0.01-10000, pref. 1-300 mg/day.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index

© 2005 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 11247962

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-512723

(43) 公表日 平成11年(1999)11月2日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	F I	
C 0 7 D 221/20		C 0 7 D 221/20	
A 6 1 K 31/00	6 0 7	A 6 1 K 31/00	6 0 7 A
31/42	6 0 3	31/42	6 0 3
31/435	6 0 7	31/435	6 0 7
31/535	6 0 4	31/535	6 0 4
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 221 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平9-513756
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)9月27日
(85) 翻訳文提出日 平成10年(1998)3月30日
(86) 国際出願番号 PCT/US 96/15703
(87) 国際公開番号 WO 97/11940
(87) 国際公開日 平成9年(1997)4月3日
(31) 優先権主張番号 60/004, 557
(32) 優先日 1995年9月29日
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 イーライ リリー アンド カンパニー
アメリカ合衆国 46285 インディアナ州
インディアナポリス リリー コーポレ
イト センター (番地なし)
(71) 出願人 シーオーアール セラビューティクス、イ
ンコーポレイテッド
アメリカ合衆国 94080 カリフォルニア
州 サウスサンフランシスコ イースト
グランド アベニュー 256
(72) 発明者 フィッシャー、マシュー ジェイ.
アメリカ合衆国 46033 インディアナ州
カーメル アーモン コート 4106
(74) 代理人 弁理士 中島 淳 (外2名)
最終頁に続く

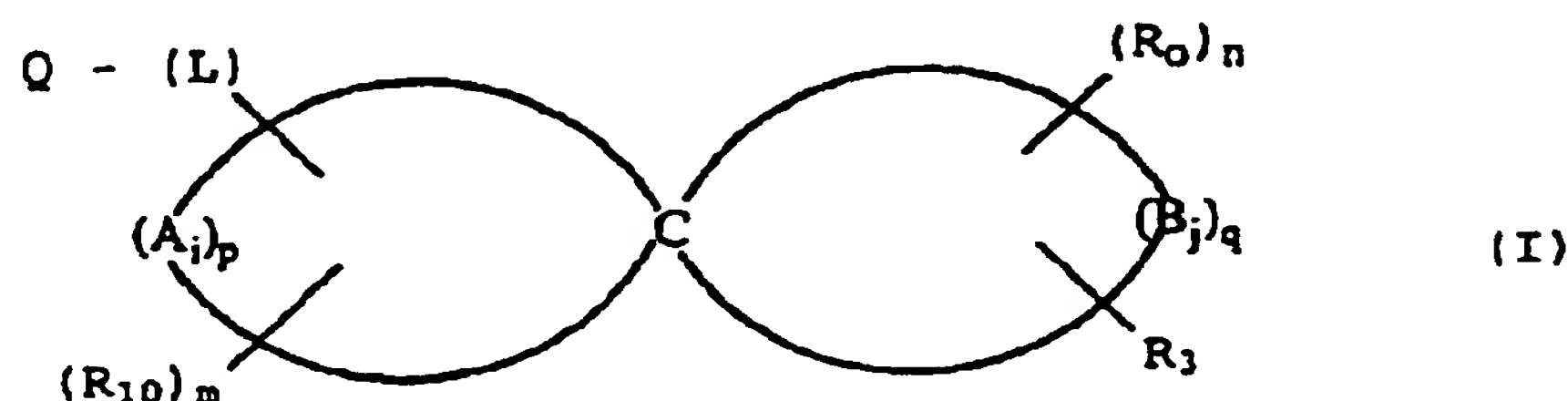
(54) 【発明の名称】 フィブリノゲン依存血小板凝集抑制物質としてのスピロ化合物

(57) 【要約】

本発明は、酸性および塩基性官能基の両方で置換されたある種のスピロ化合物に関し、これらは血小板凝集の抑制に有用である。

【特許請求の範囲】

1. 以下の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。



(式中、

原子 A_i および B_j はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ (ただし、 A_i の少なくとも 1 個の原子は炭素であり、かつ少なくとも 1 個の原子 B_j は炭素である) ;

A_i および B_j によって形成されるスピロ二環の環は、それぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく ;

p および q はそれぞれ別個に 2 から 6 までの数であり ;

m は 0 から p までの数であり ;

R_{10} は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールアルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、 $=O$ 、または $=S$ からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり (ただし、 p が 2 の場合ただ 1 個の R_{10} は $=O$ もしくは $=S$ であるかまたは p が 3 から 6 までの数の場合 1 個もしくは 2 個の R_{10} は $=O$ もしくは $=S$ である) ;

n は 0 から q までの数であり ;

R_0 は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールアルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、 $=O$ 、または $=S$

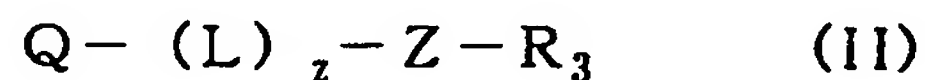
からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり（ただし、 q が 2 の場合ただ 1 個の R_0 は $=O$ もしくは $=S$ であるかまたは q が 3 から 6 までの数の場合 1 個もしくは 2 個の R_0 は $=O$ もしくは $=S$ である）；

連結基 $-(L)-$ は結合であるかまたは、炭素、窒素、S および酸素から成る群から選ばれる 1 個から 10 個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり；

Q は 1 個または 2 個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり；かつ

R_3 は 1 個または 2 個以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。）

2. 以下の式 (II) のスピロ環状化合物、または医薬的に許容できるその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

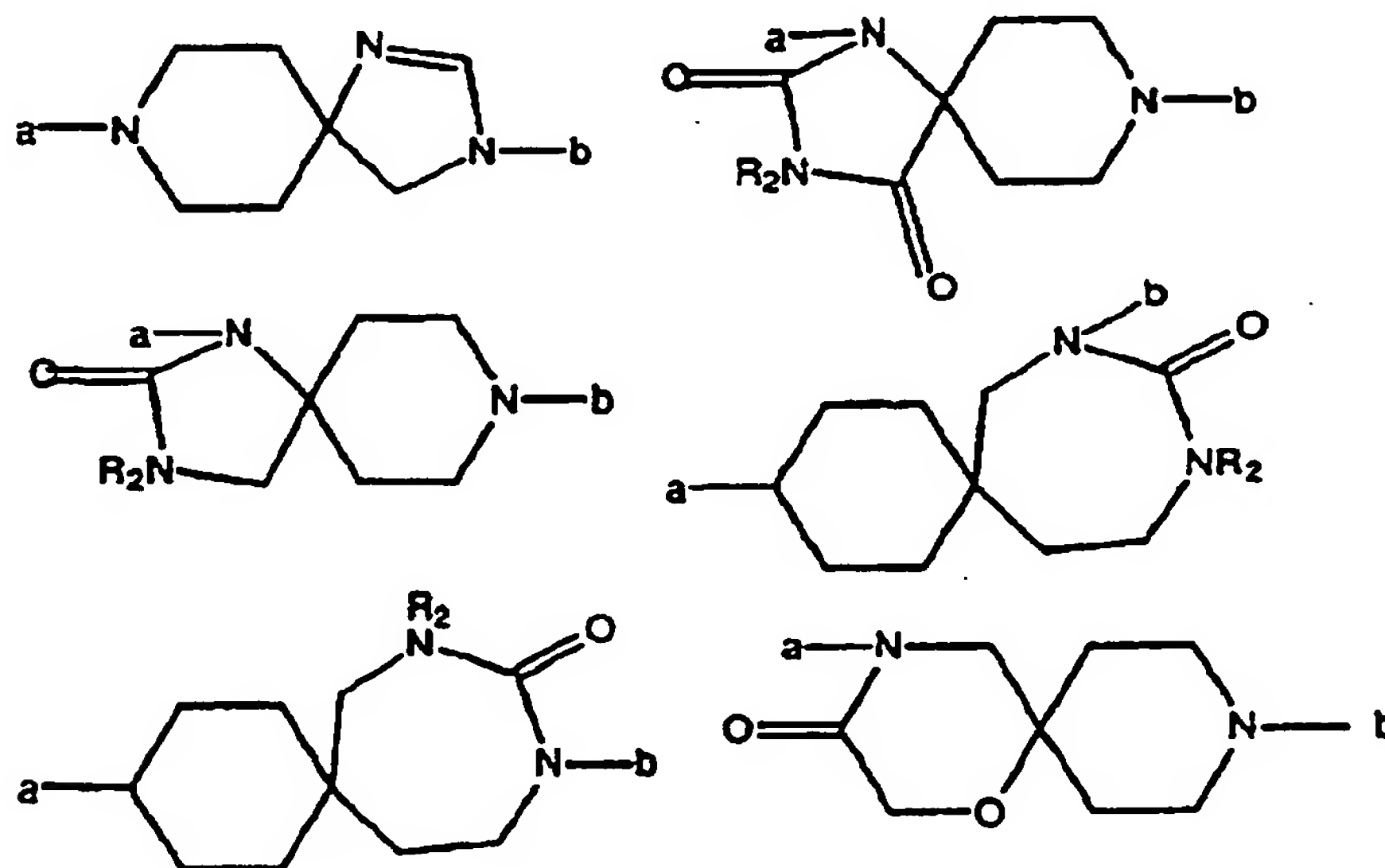


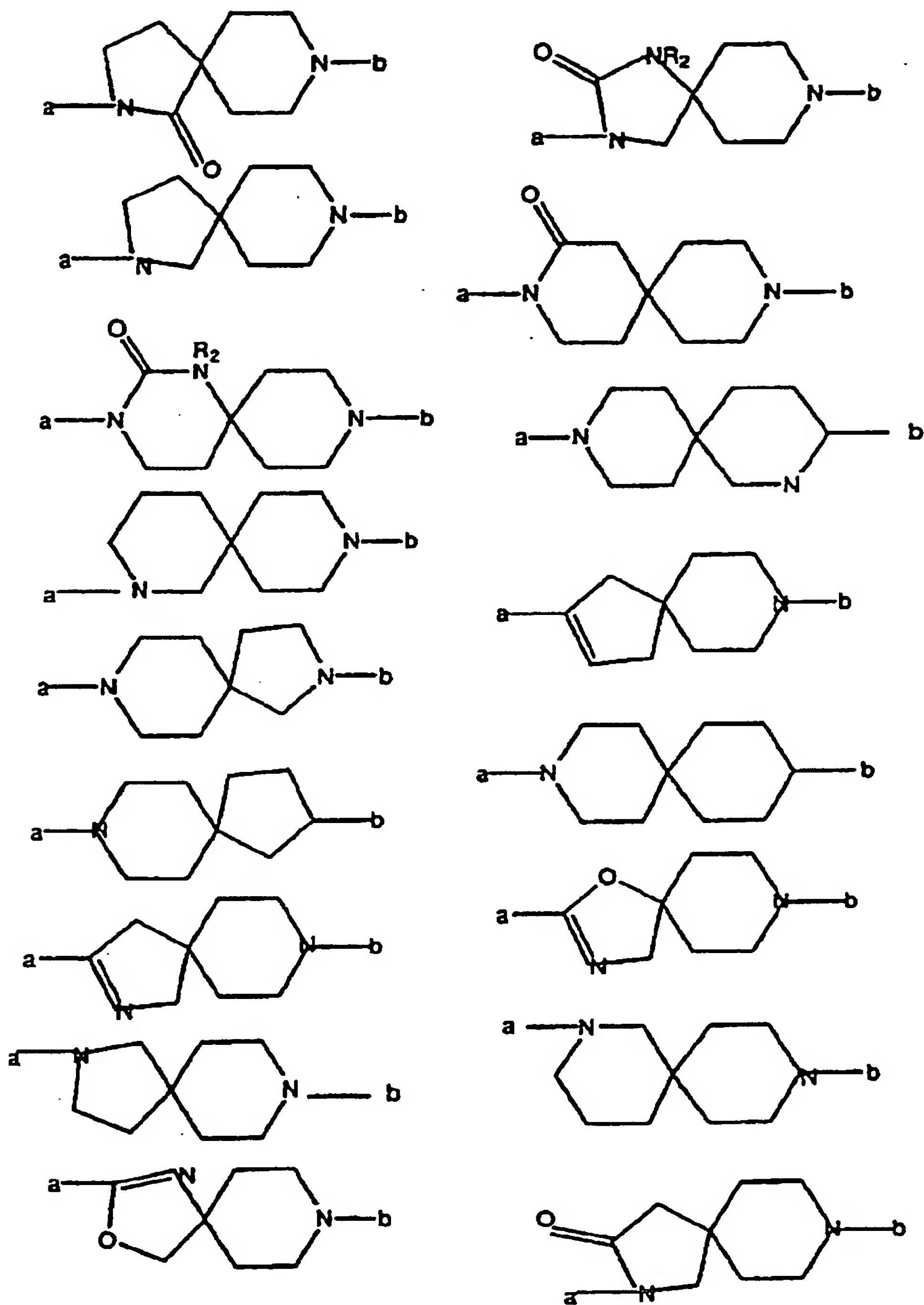
(式中、

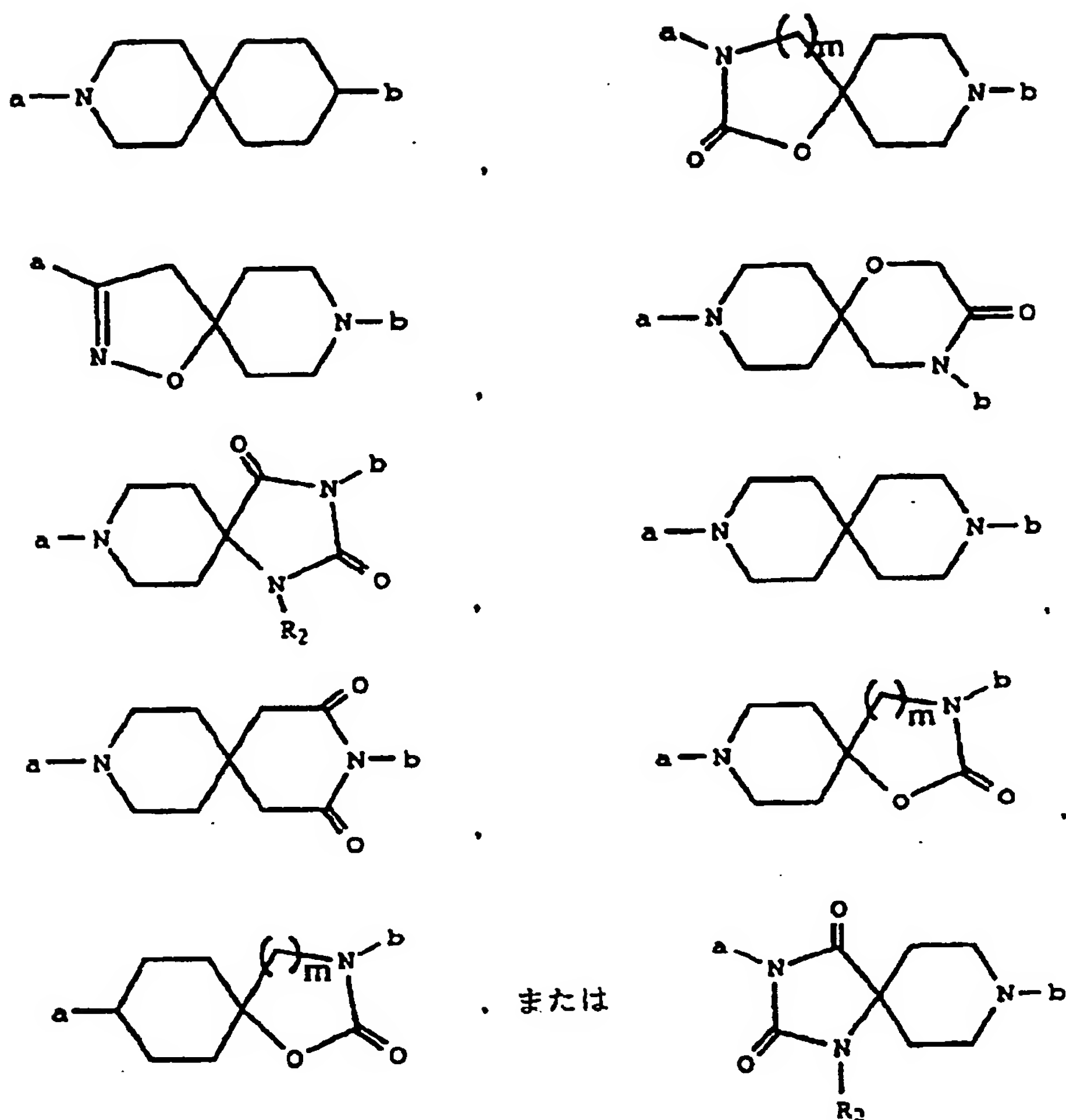
Q は塩基性基であり；

L は CO 、 CO (C_1-C_6 アルキル)、 O (C_1-C_6 アルキル)、 $NHCO$ 、または C_1-C_6 アルキルであり；

Z は下記から選ばれるスピロ環状基であり；







(式中、 $Q-(L)_z$ はaに結合しており、かつ R_3 はbに結合している) ;
 R_3 は CO_2R_5 、 $(C_1-C_6$ アルキル) CO_2R_5 、 $CO(C_1-C_6$ アルキル) CO_2R_5 、 $CONH(C_1-C_6$ アルキル) CO_2R_5 、 $(C_1-C_6$ アルキル) $CH(NHR_4)CO_2R_5$ 、 $CO(C_1-C_6$ アルキル) $CH(NHR_4)CO_2R_5$ 、または $CONH(C_1-C_6$ アルキル) $CH(NHR_4)CO_2R_5$ 、であり ;

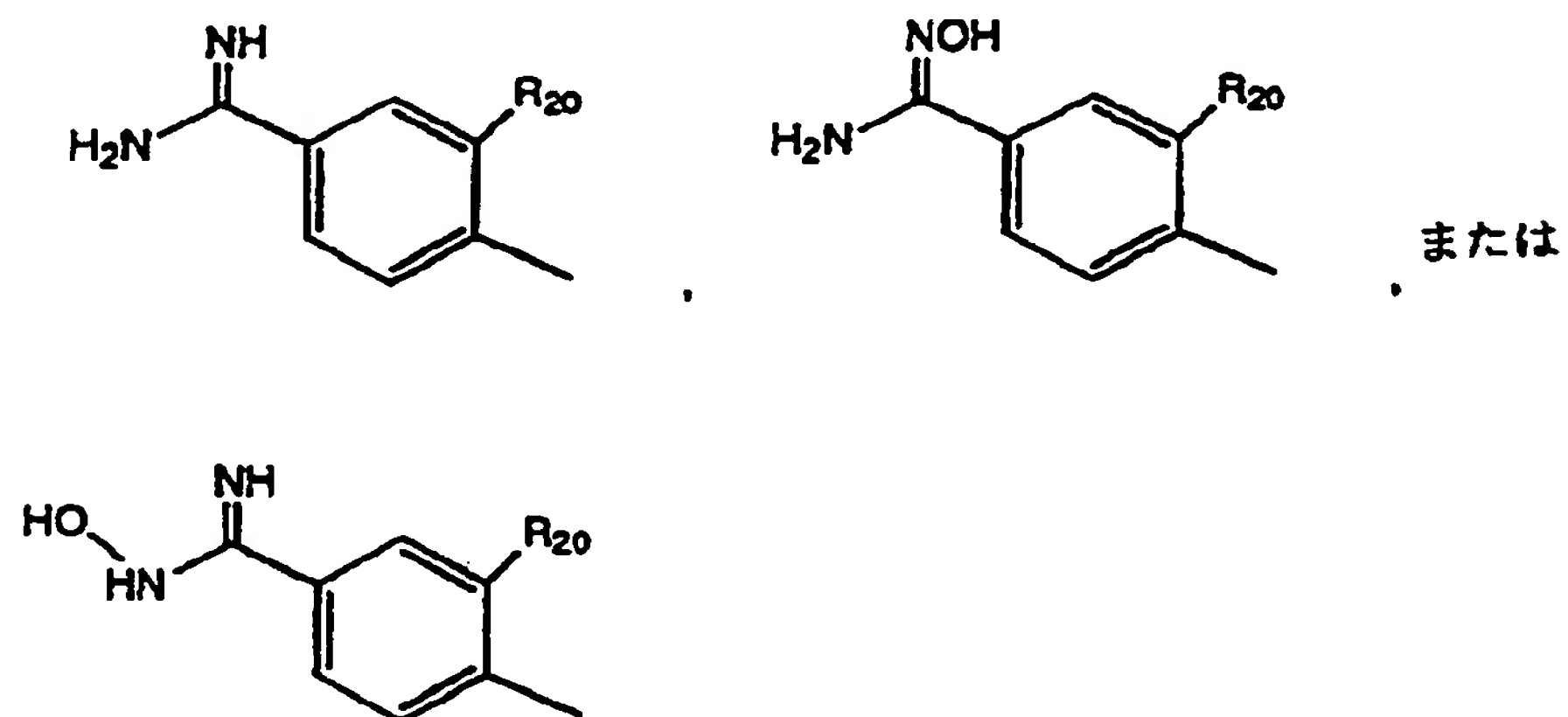
R_2 は水素、 C_1-C_6 アルキル、アリール、置換アリール、またはアリールアルキルであり ;

R_4 は $SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 SO_2 アリール、または SO_2 (置換アリール)であり ;

R_5 は水素、 C_1-C_6 アルキル、アリール、または置換アリールであり ;

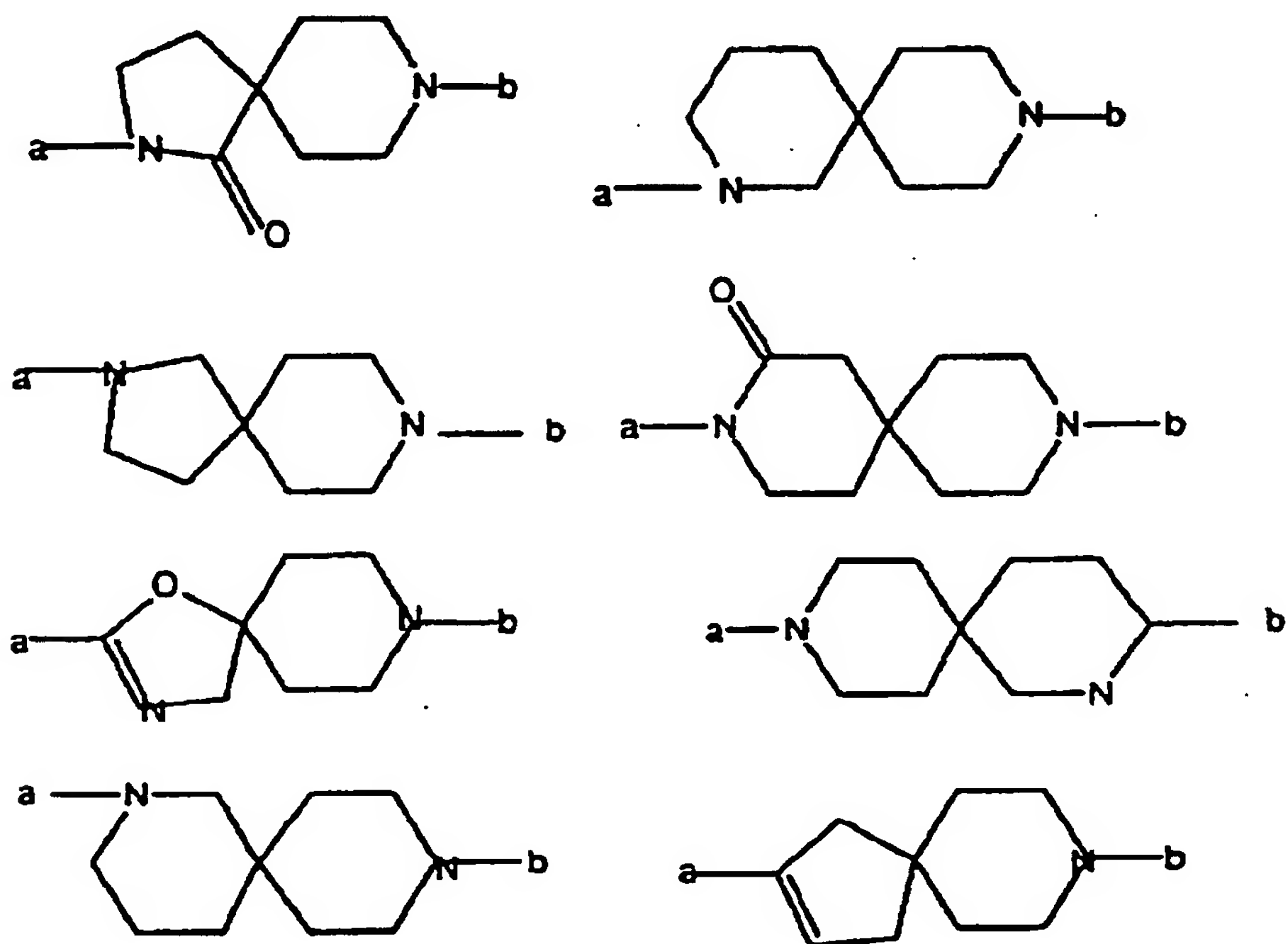
かつzは0または1であり、mは1または2である。)

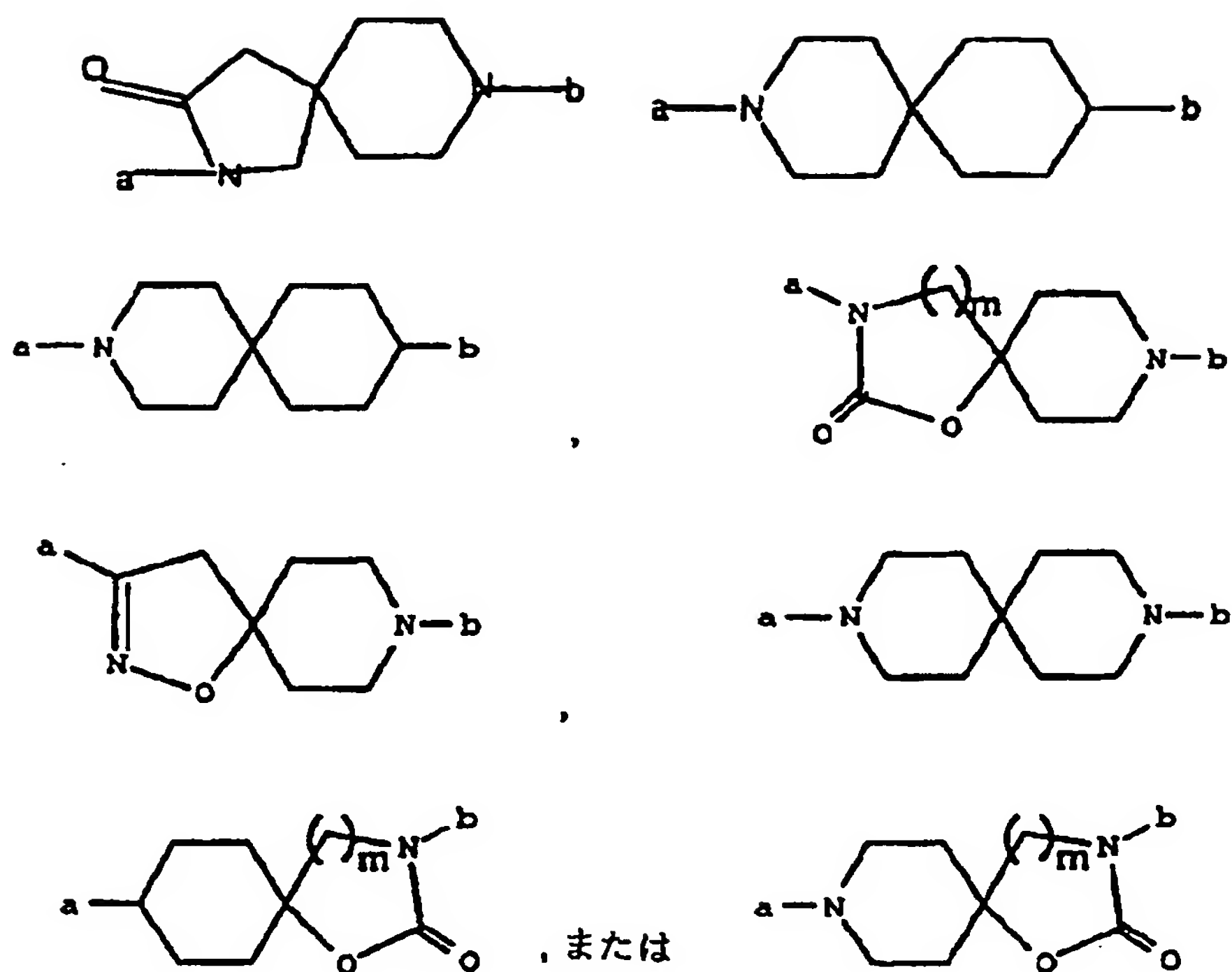
3. Qがピリジン-4-イル、ピペリジン-4-イル、アミジノ、ヒドロキシアミジノ、グアニジル、または下記式の基である請求項2記載の化合物。



(式中、 R_{20} は水素またはハロゲンである。)

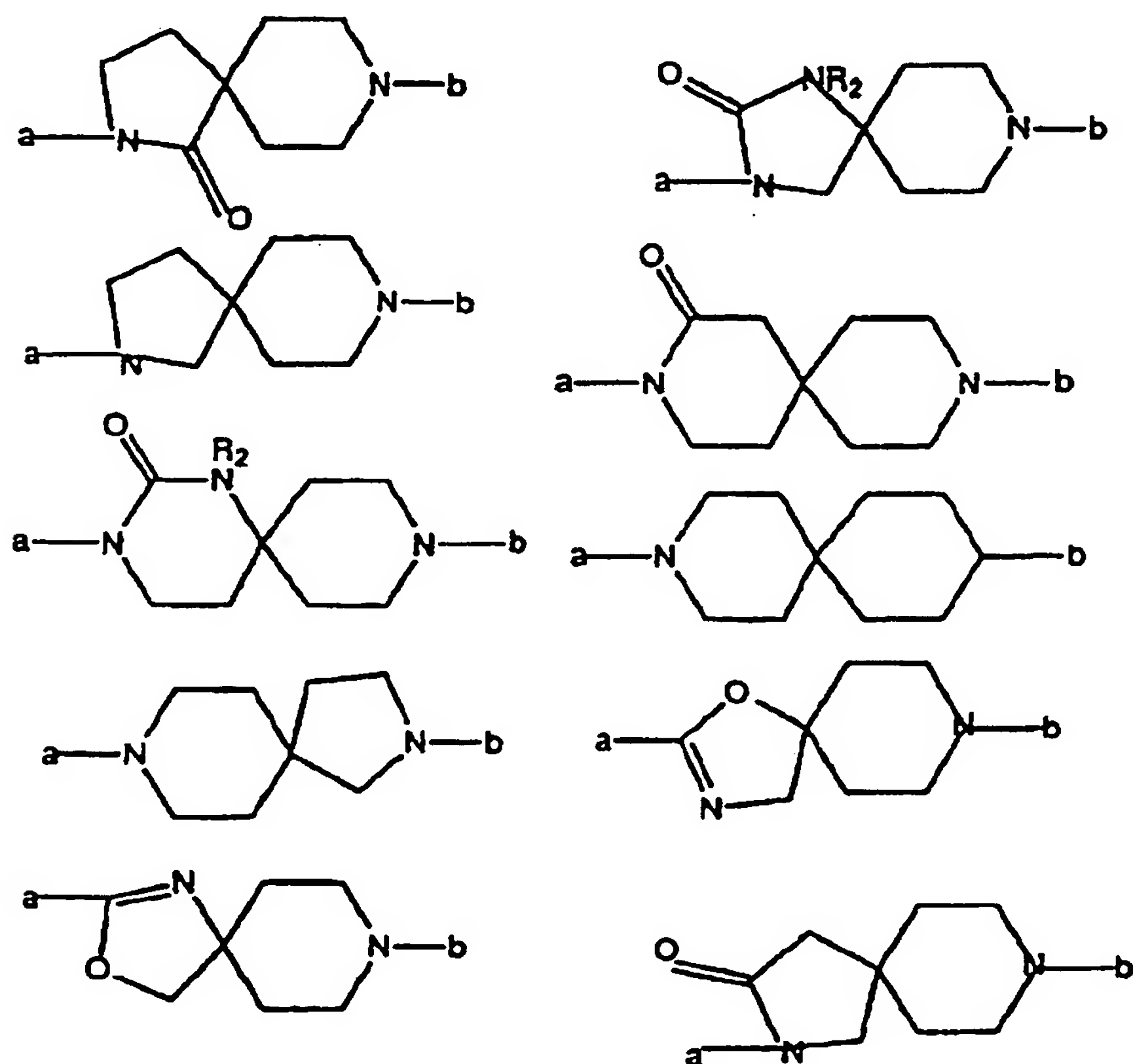
4. Zが下記から選ばれるスピロ環状基である請求項3記載の化合物。

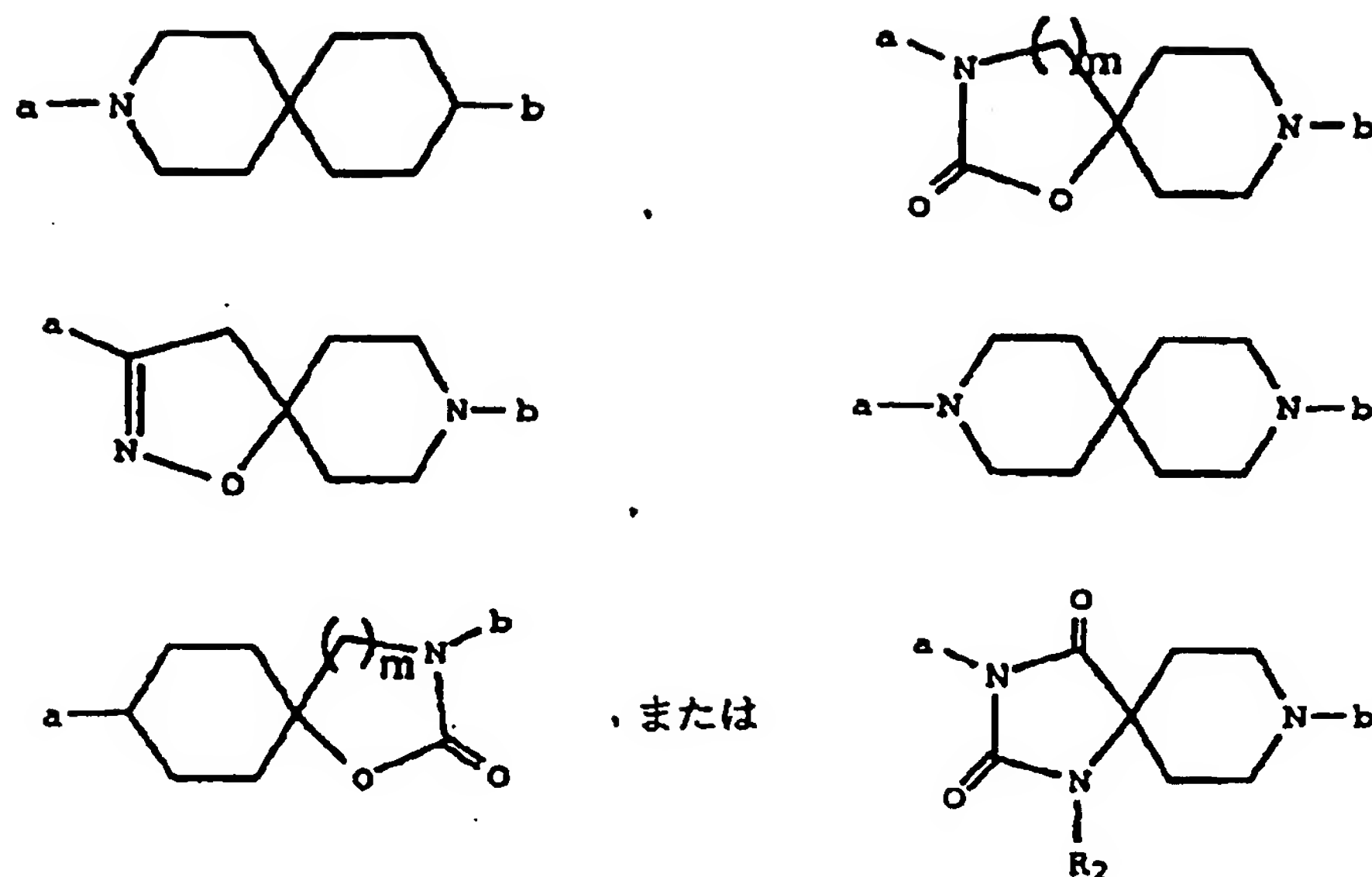




(式中、*m*は1または2である。)

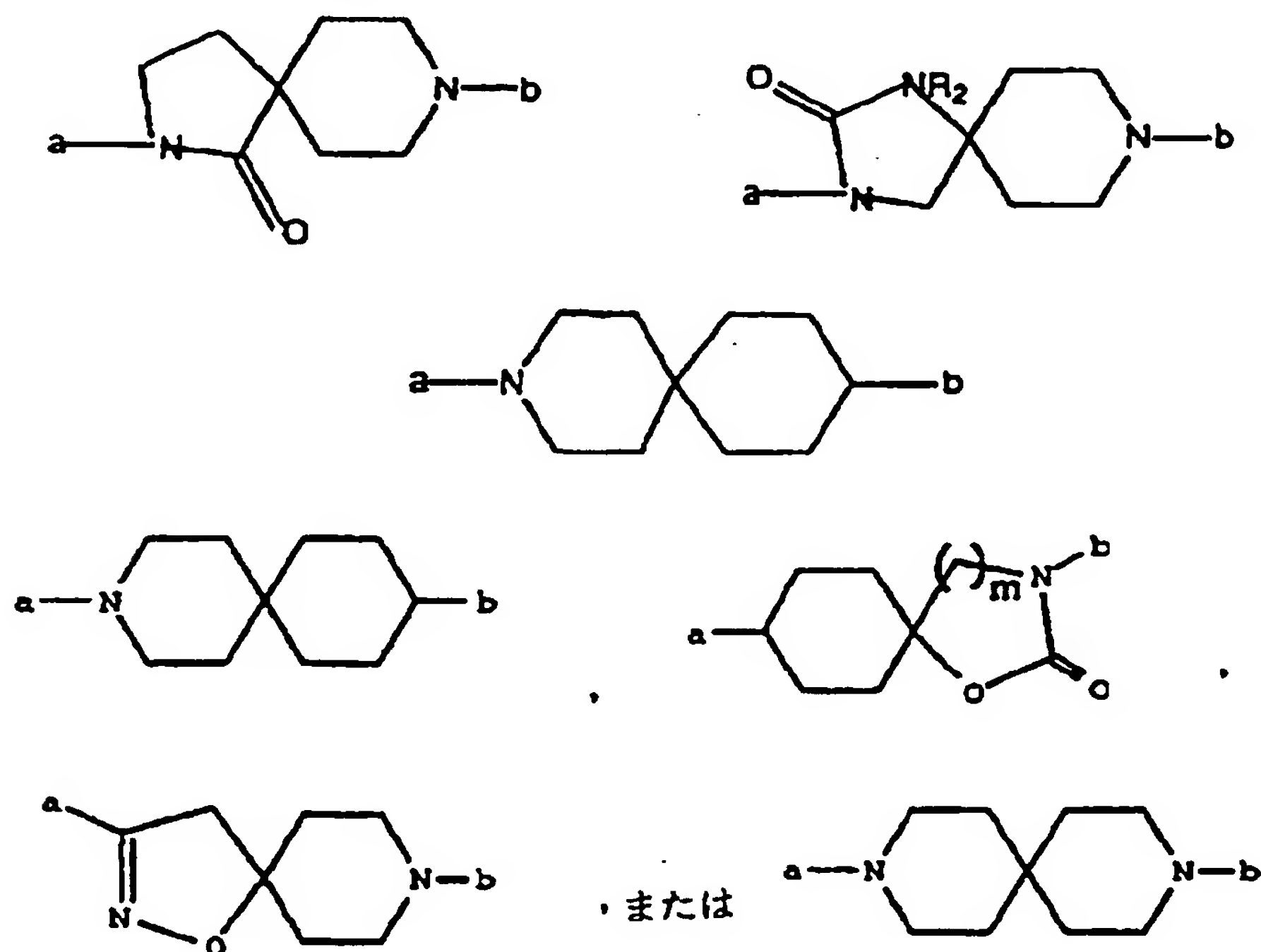
5. *Z*が下記から選ばれるスピロ環状基である請求項3記載の化合物。





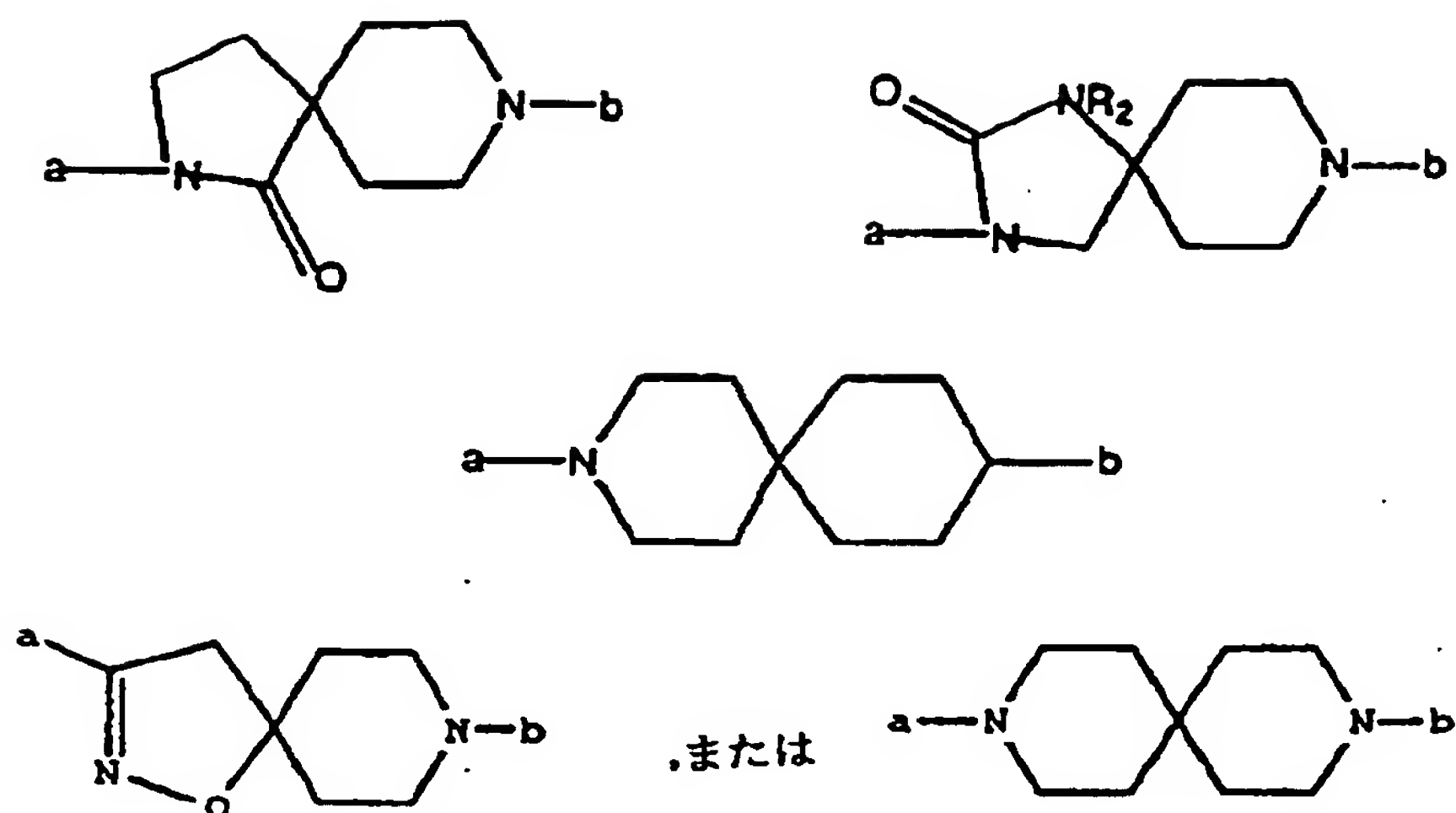
(式中、 m は1または2であり、かつ R_2 は請求項2で規定されたものである。)

6. Z が下記から選ばれるスピロ環状基である請求項3記載の化合物。



(式中、 m は1または2であり、かつ R_2 は請求項2で規定されたものである。)

7. Z が下記から選ばれるスピロ環状基である請求項3記載の化合物。



(式中、 m は1または2であり、かつ R_2 は請求項2で規定されたものである。)

8. R_3 が CO_2R_5 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})\text{CO}_2R_5$ 、 $\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})\text{CO}_2R_5$ 、または $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})\text{CO}_2R_5$ である請求項2記載の化合物。

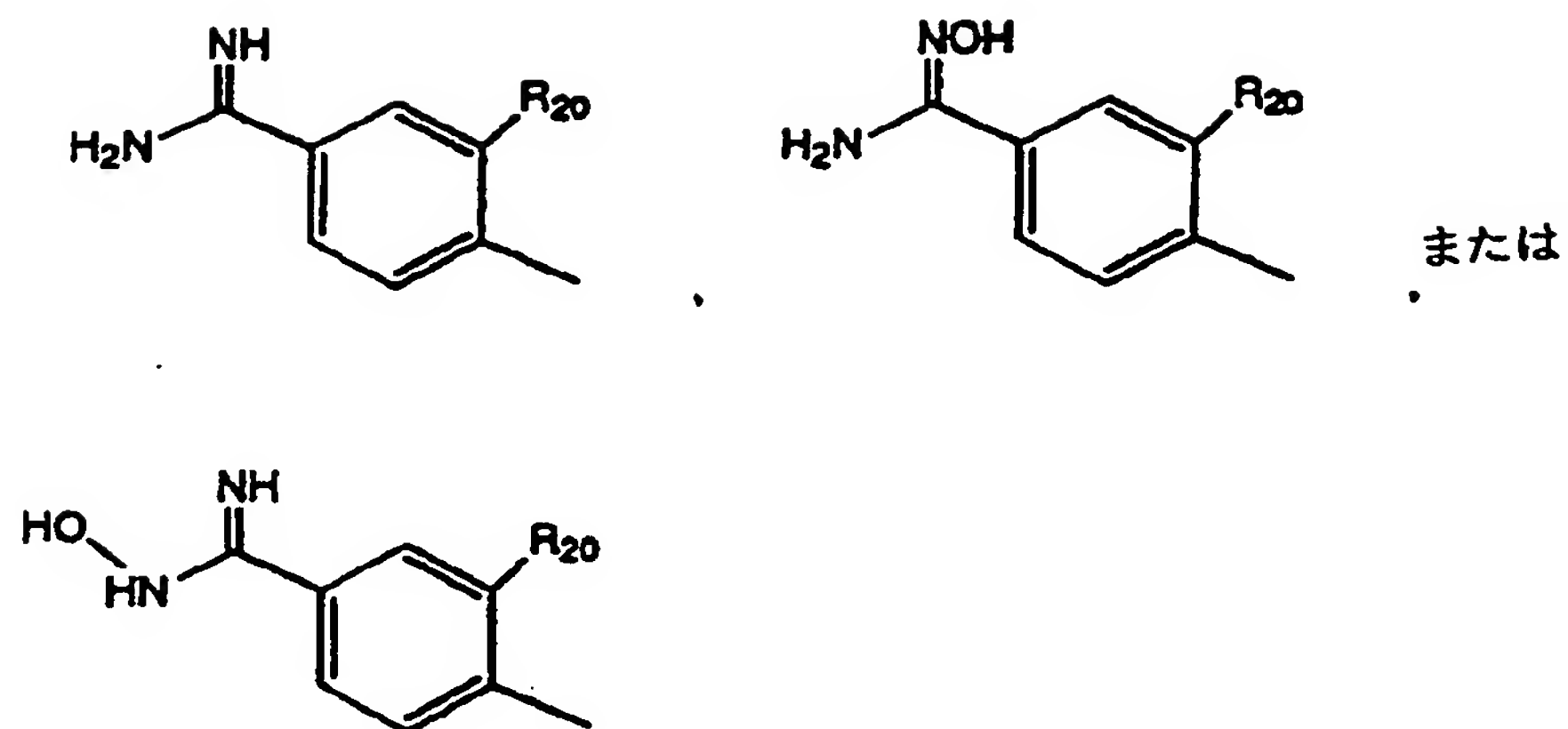
9. R_3 が $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})\text{CH}(\text{NHR}_4)\text{CO}_2R_5$ 、 $\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})\text{CH}(\text{NHR}_4)\text{CO}_2R_5$ 、または $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})\text{CH}(\text{NHR}_4)\text{CO}_2R_5$ である請求項2記載の化合物。

10. L が CO または NHCO であり、かつ z が1である請求項2記載の化合物。

。

11. z が0である請求項2記載の化合物。

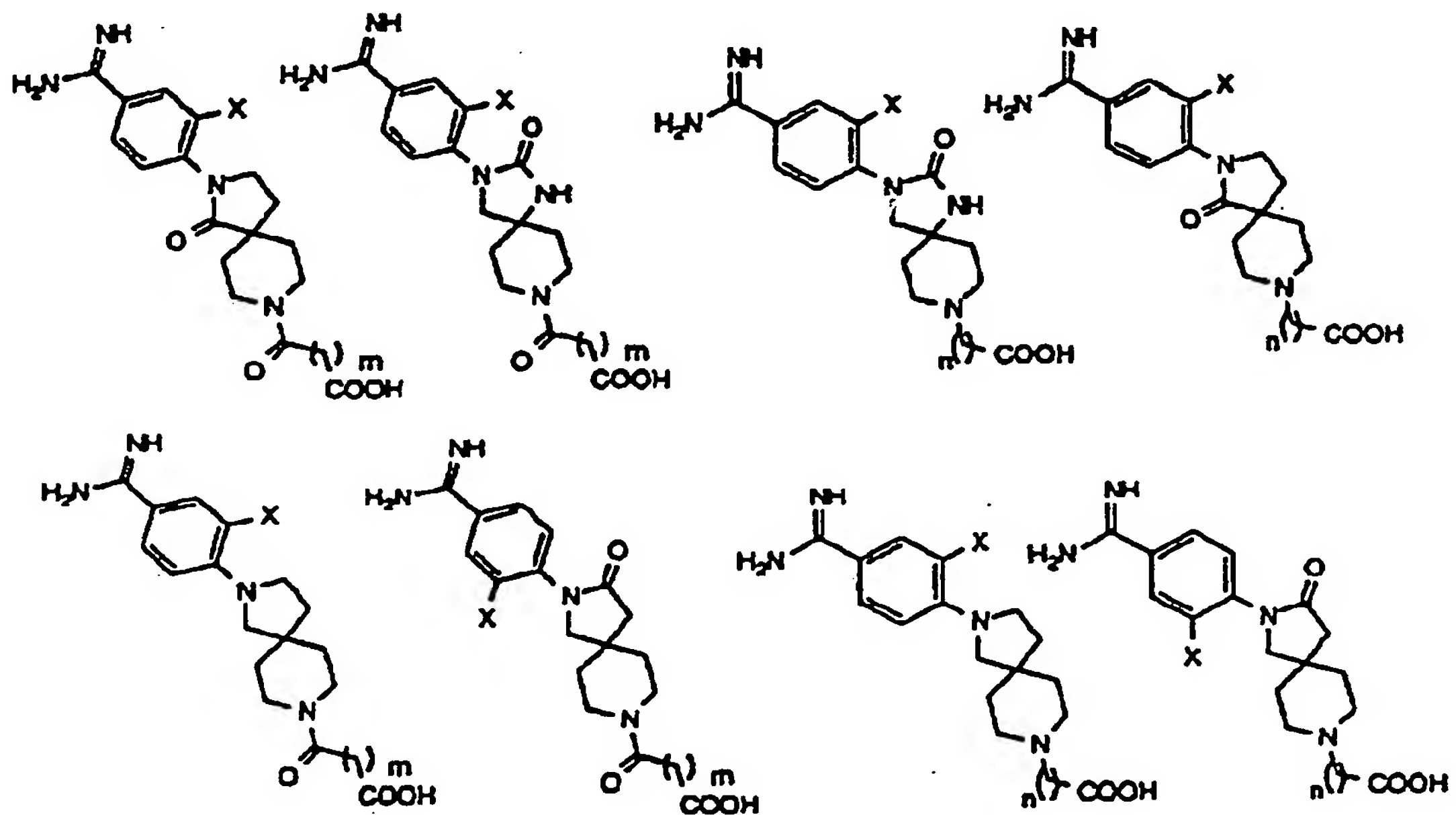
12. Q が下記式の基である請求項3記載の化合物。

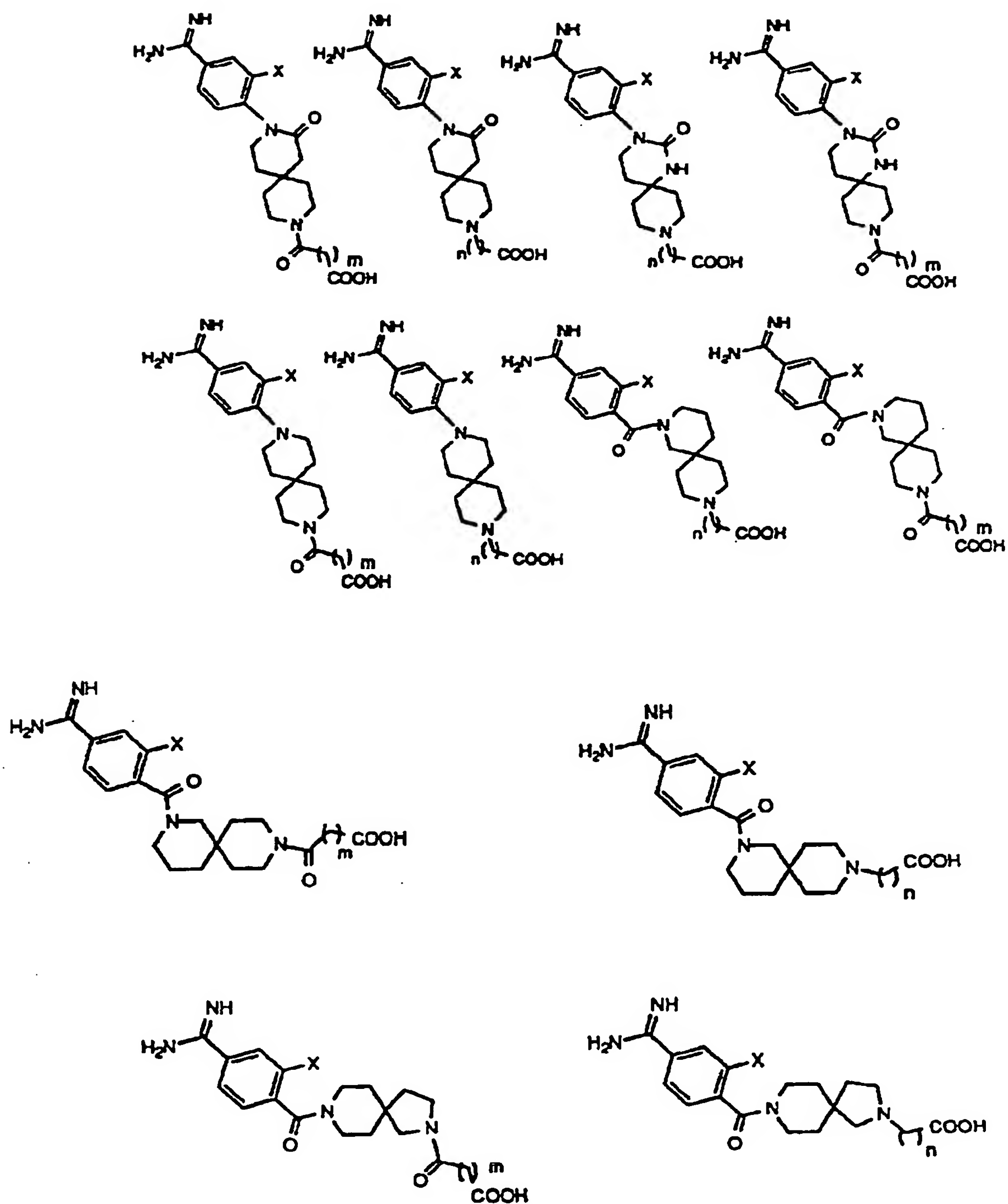


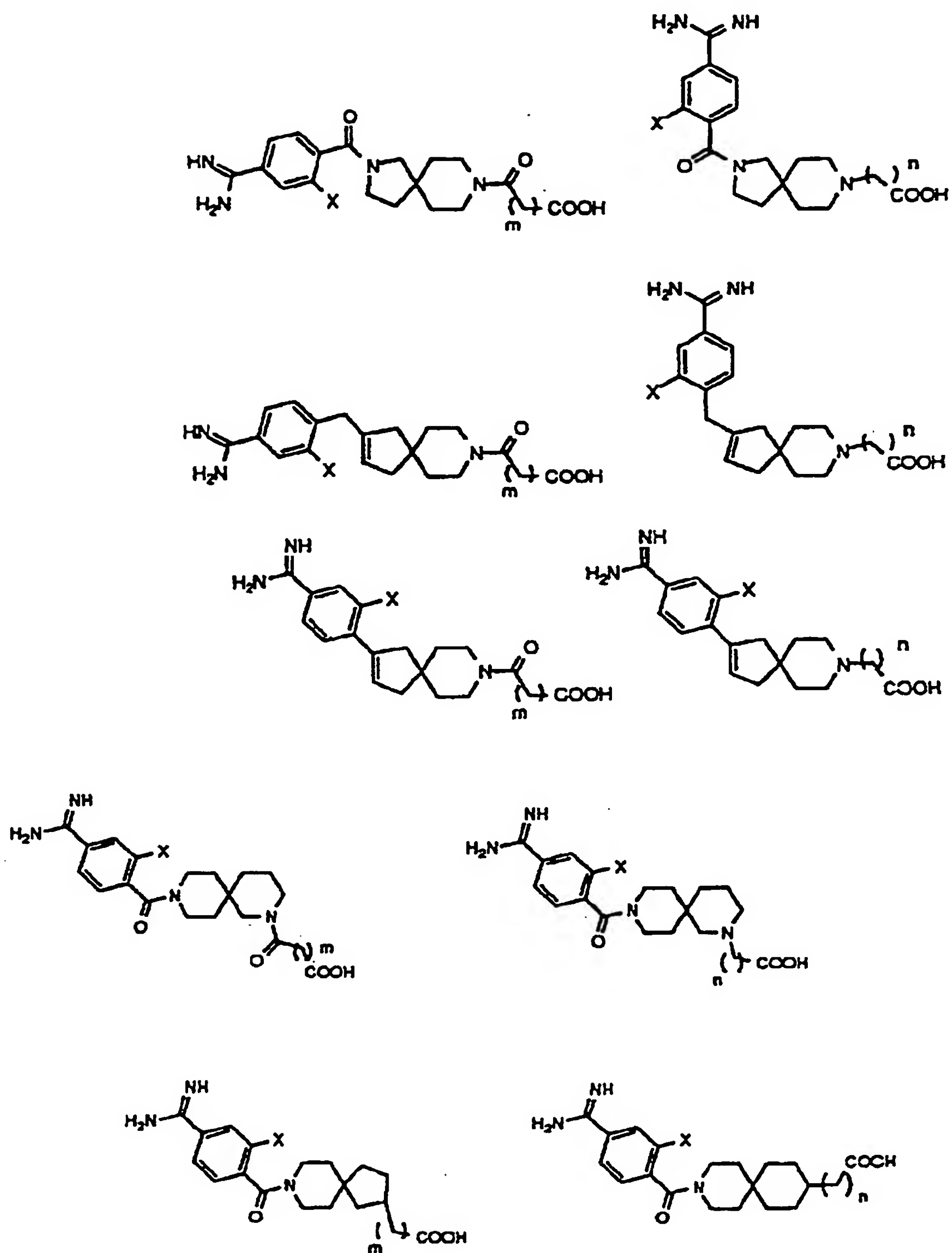
(式中、 R_{20} は水素またはハロゲンである。)

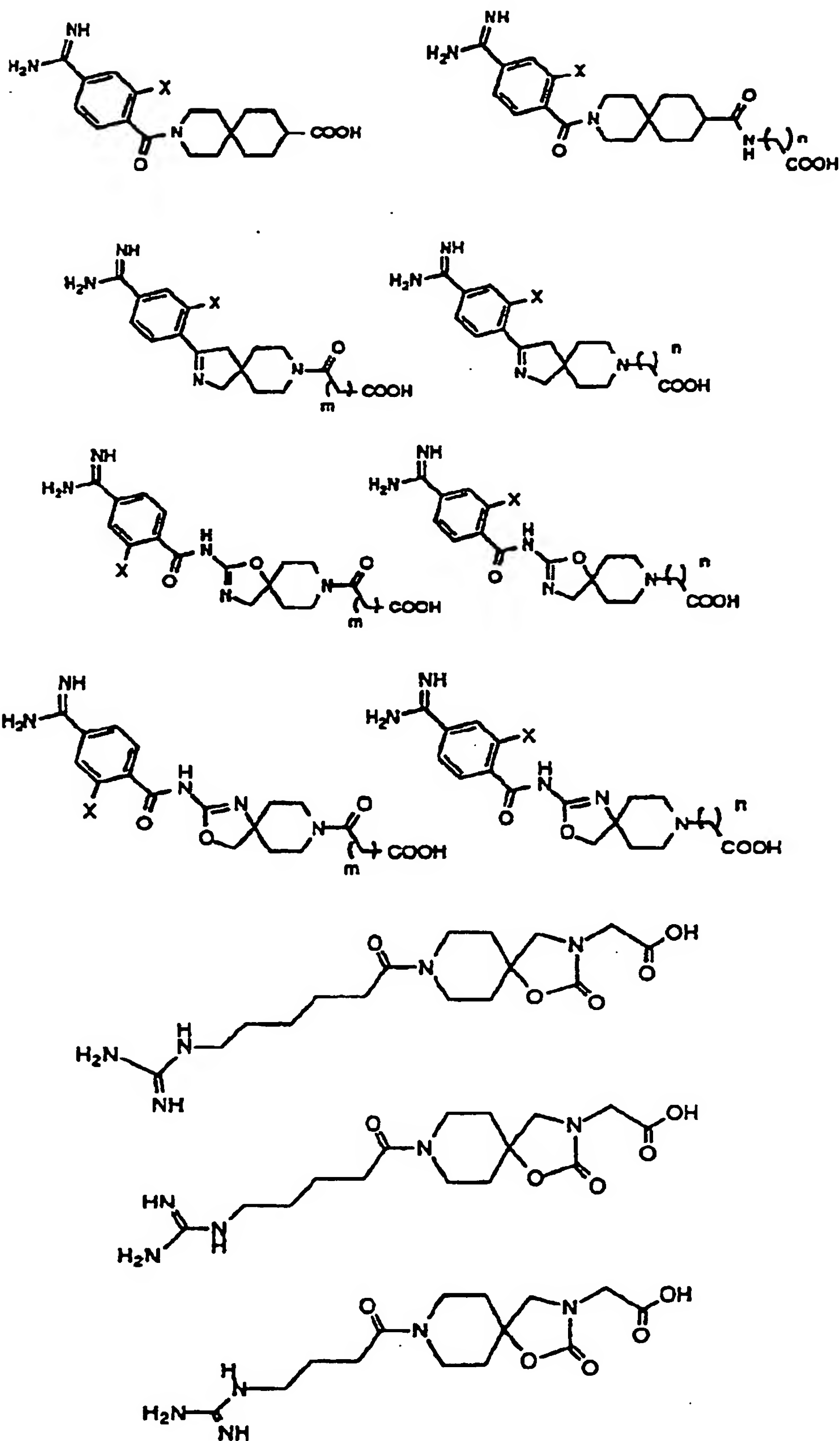
13. R_5 が水素である請求項8記載の化合物。

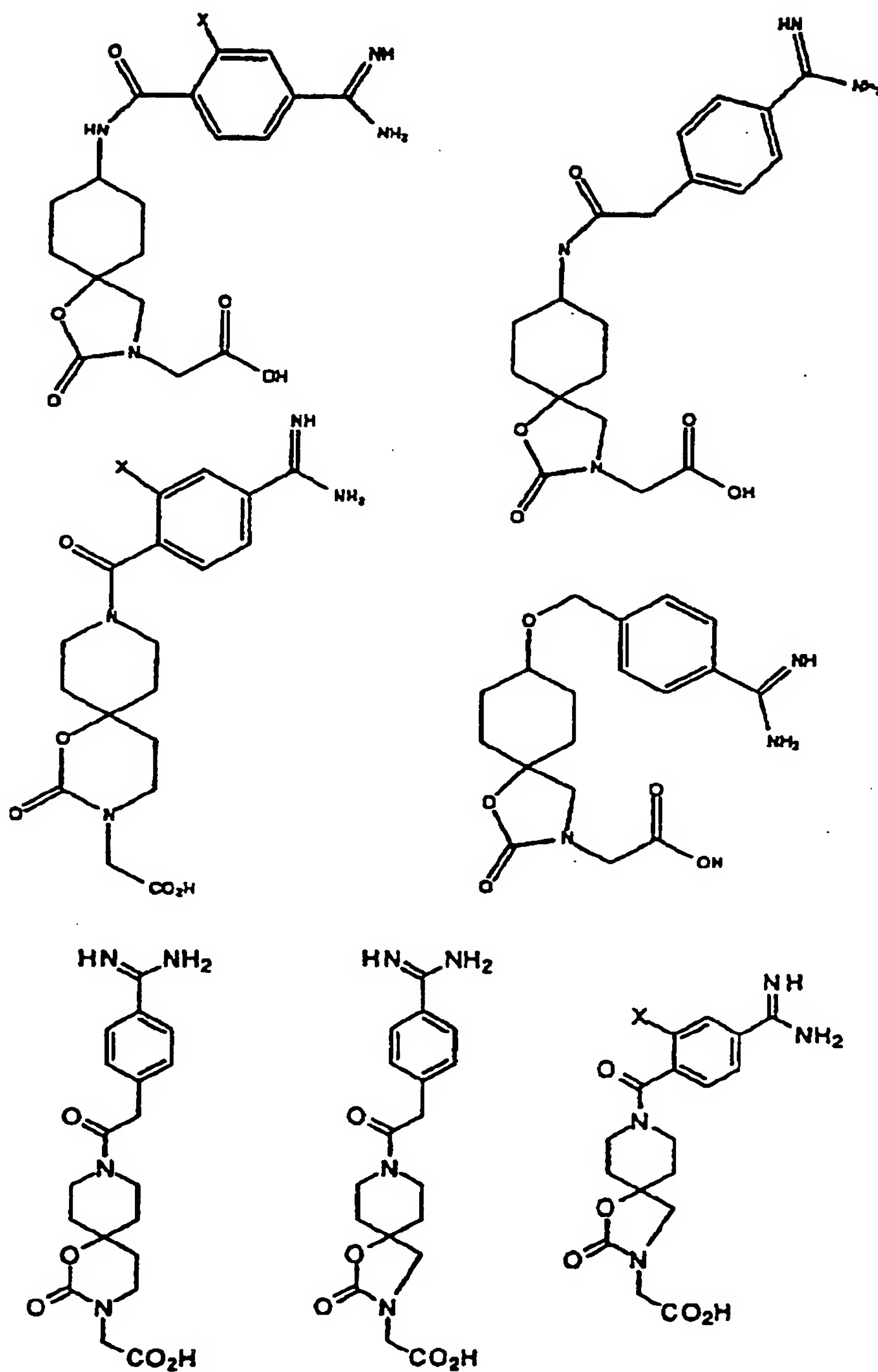
14. 下記から成る群から選ばれる請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

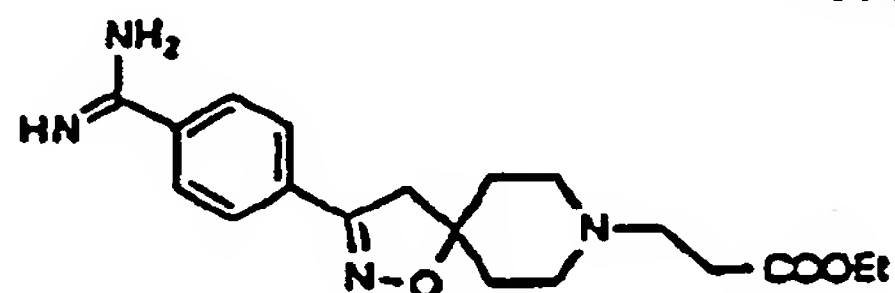
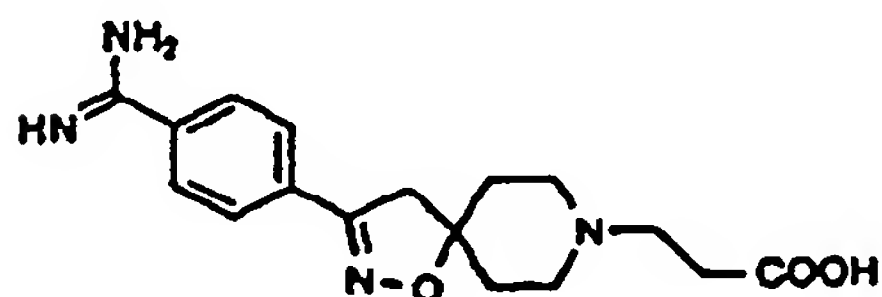
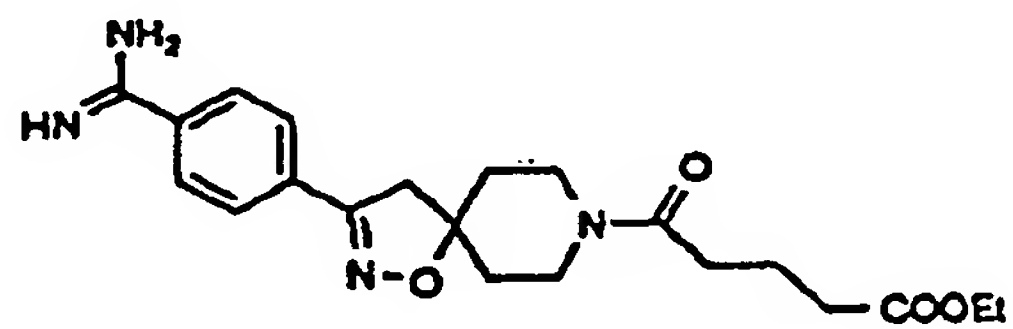
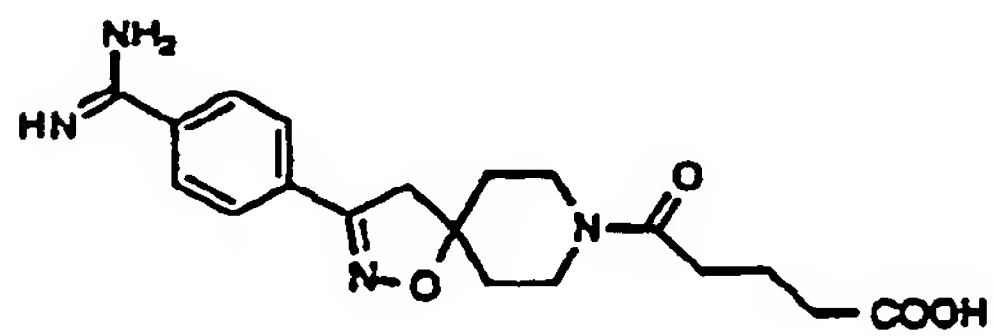
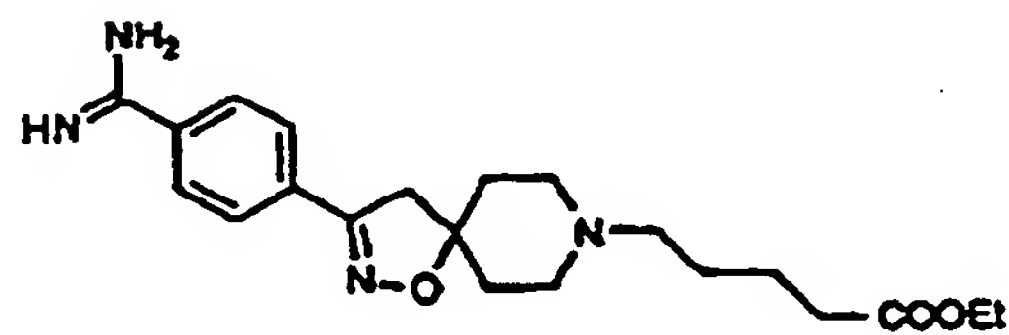
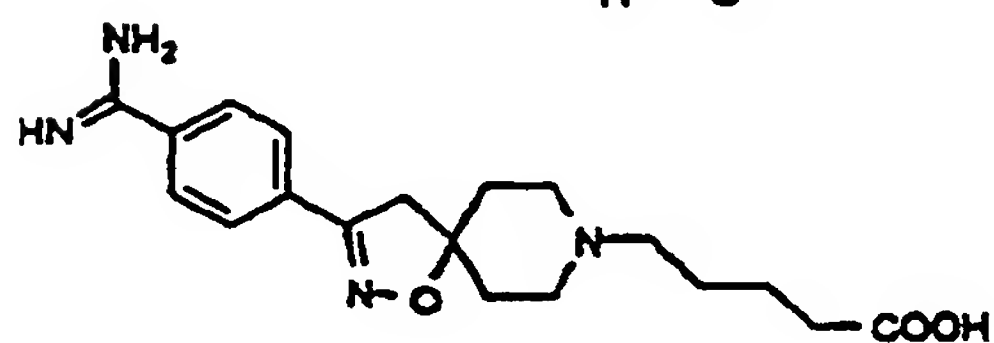
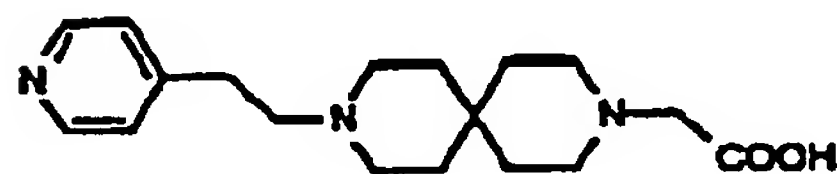
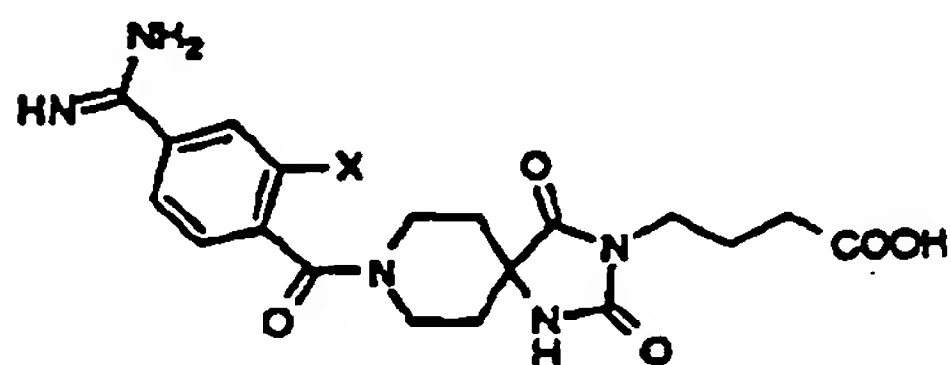
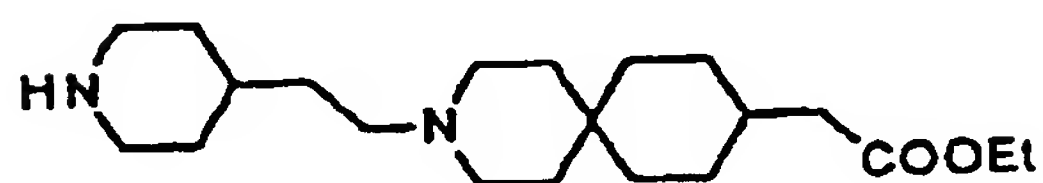
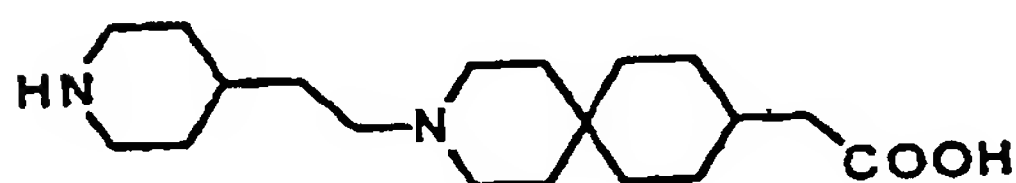
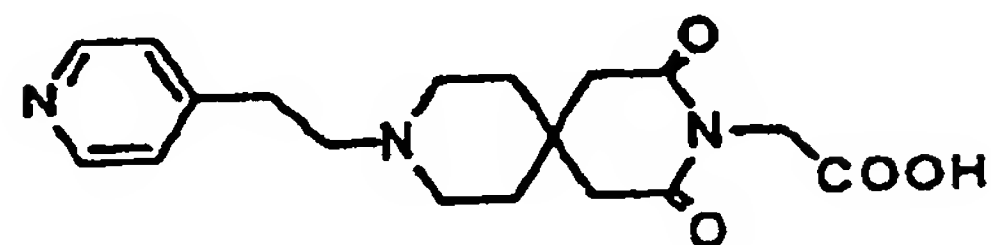
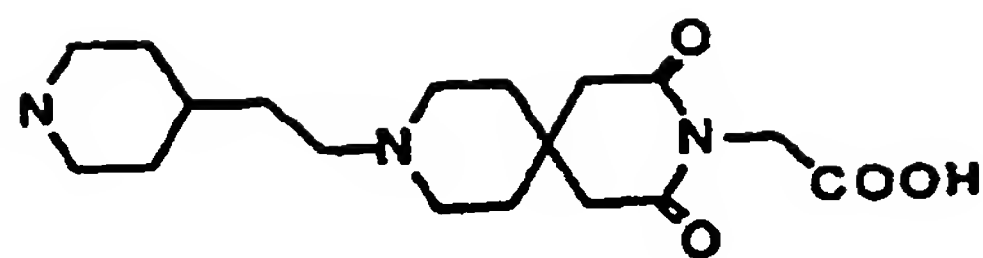
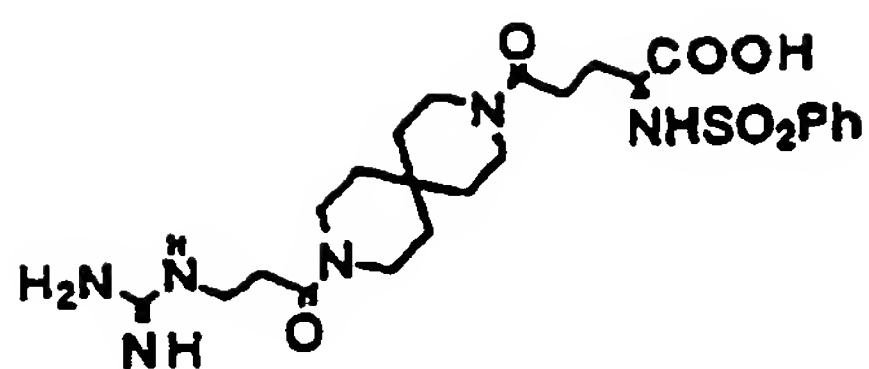


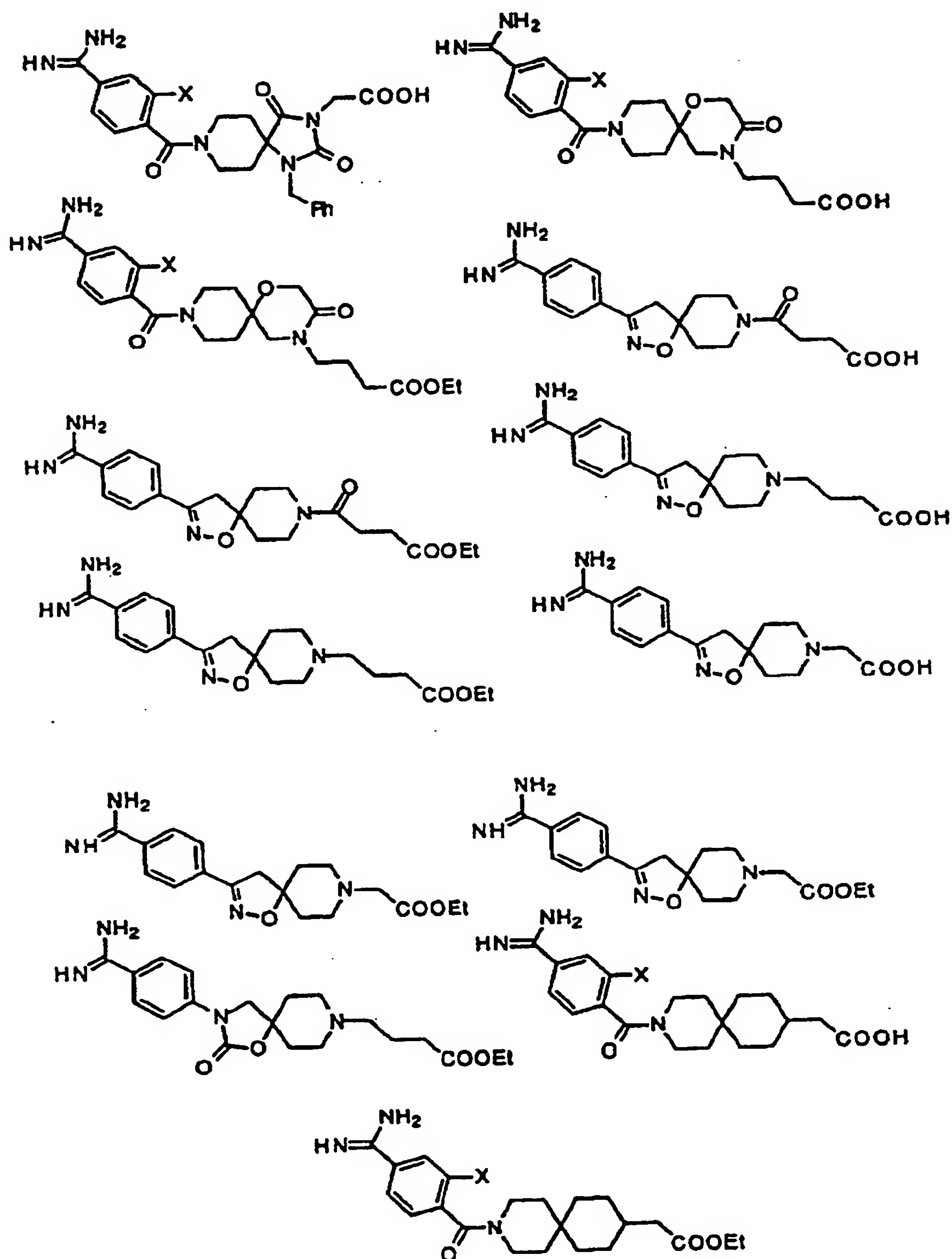








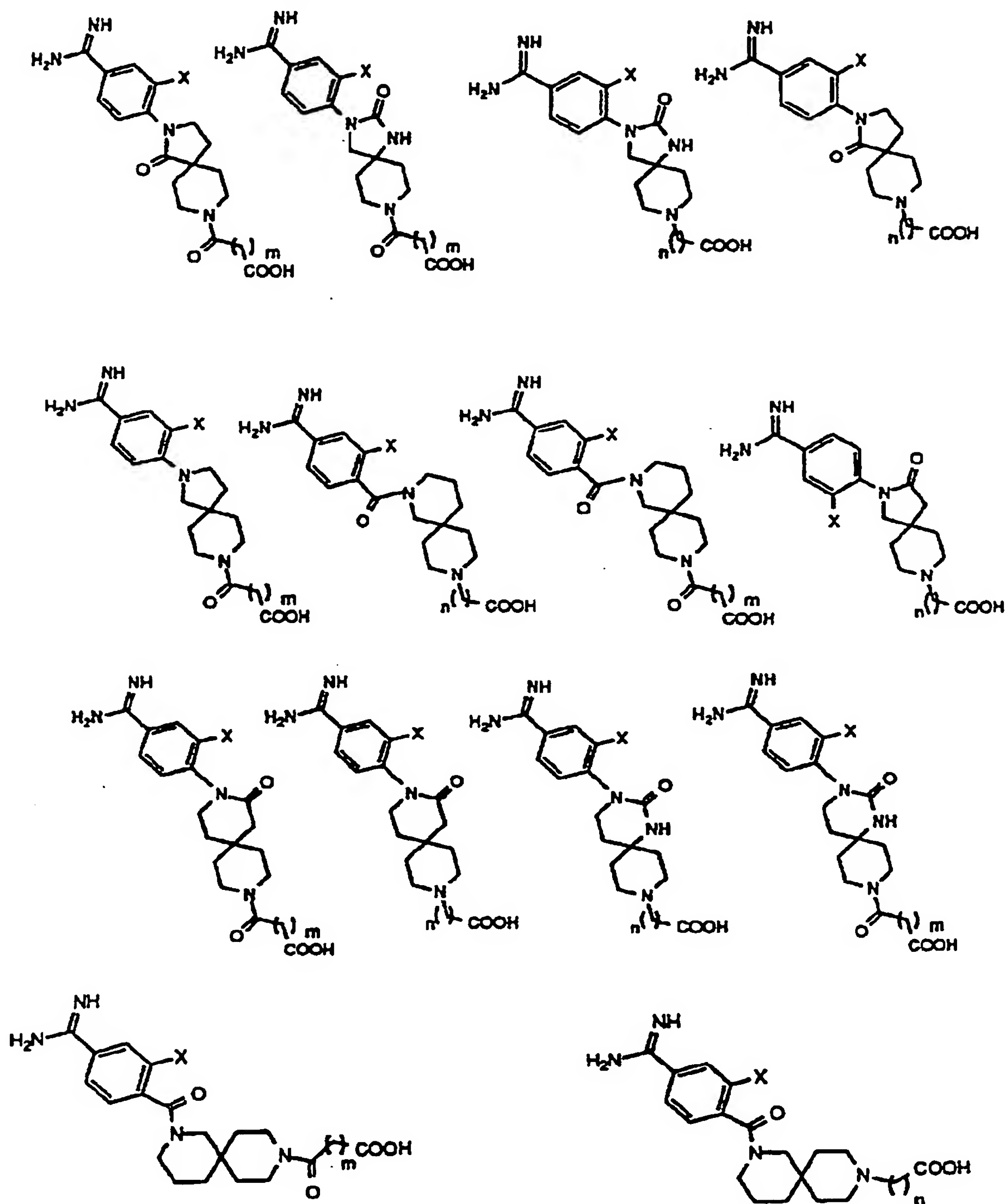


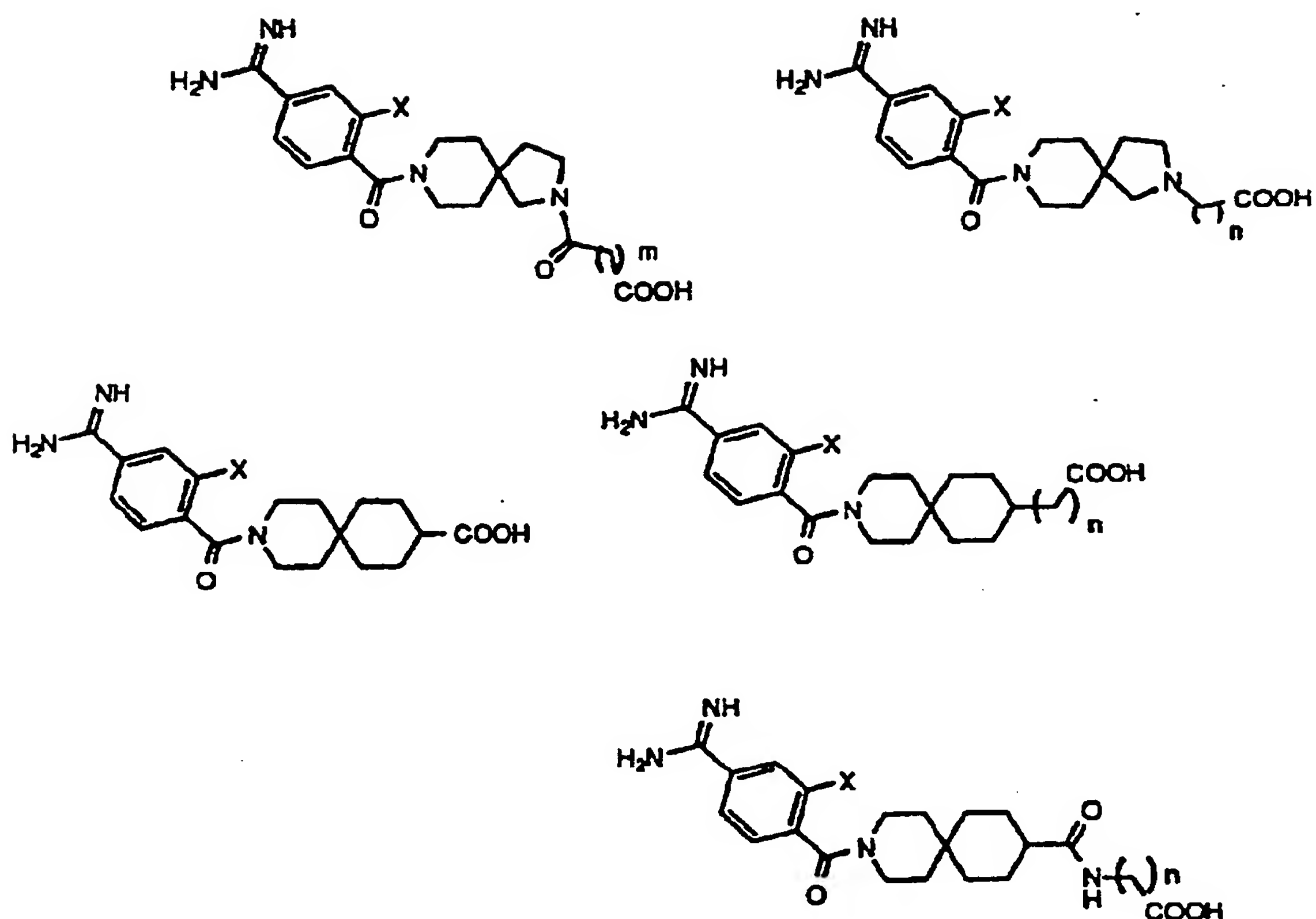


(式中、XはFまたはHであり、mは0から4であり、かつnは1から4である)。

15. 下記から成る群から選ばれる請求項2記載の化合物、または医薬的に許容

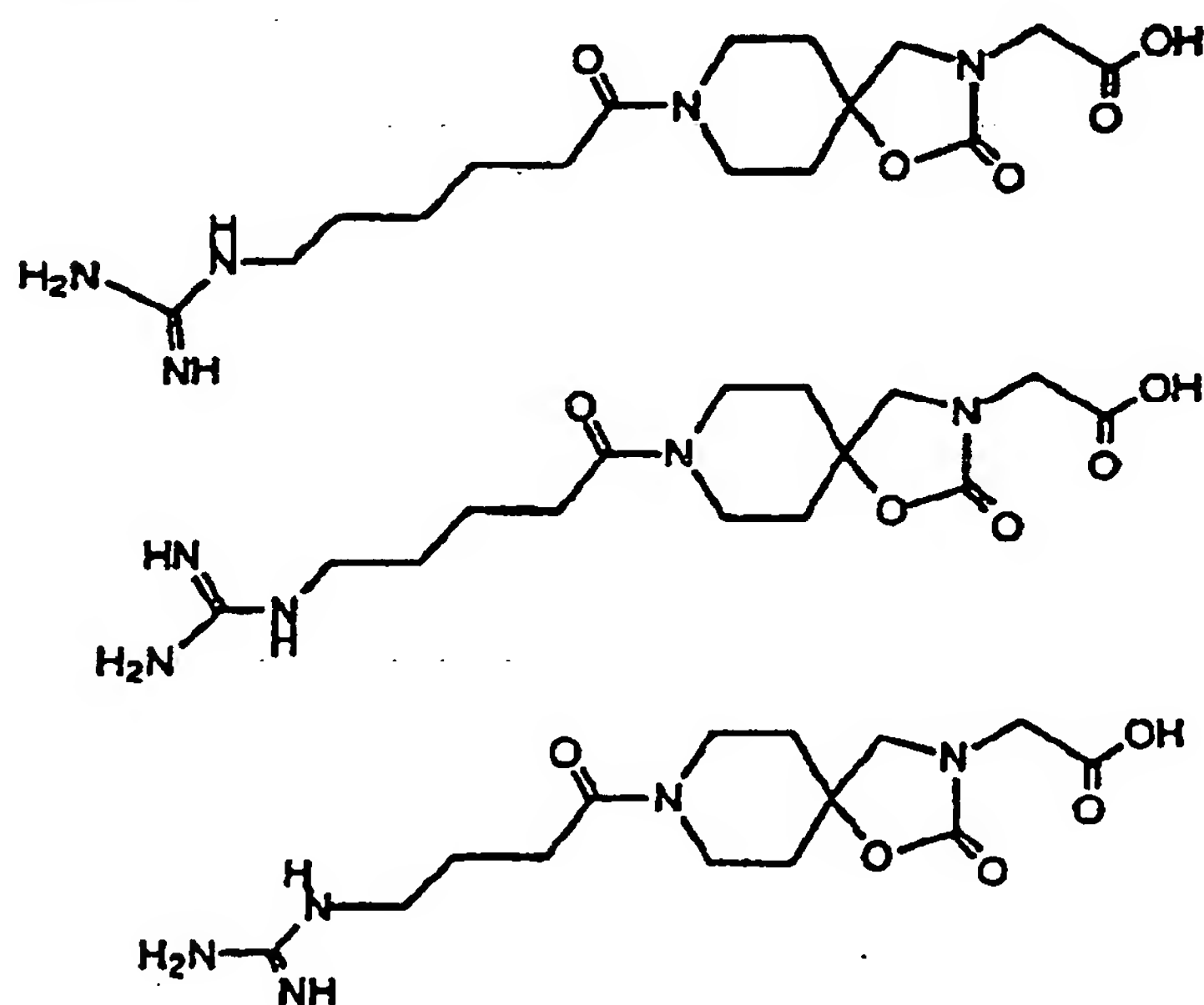
できるその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

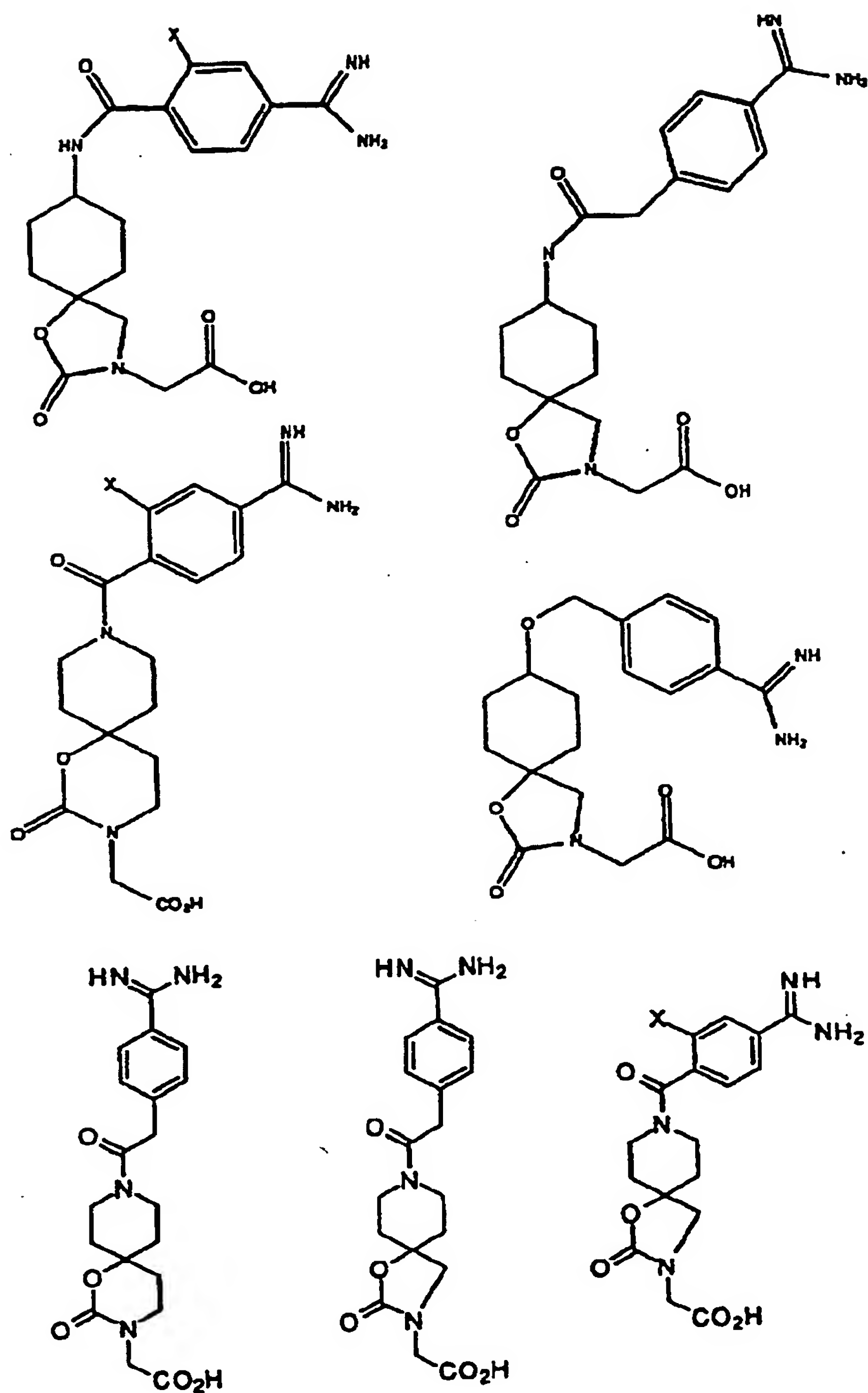


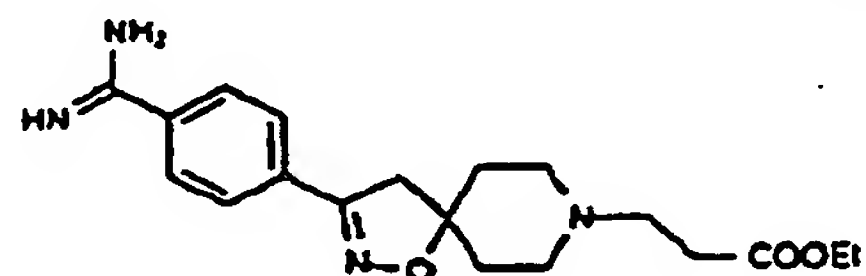
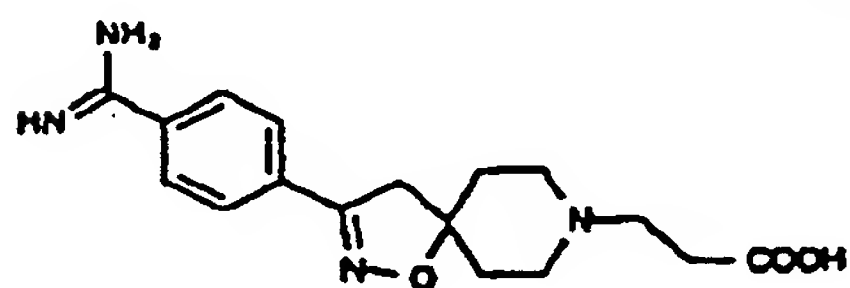
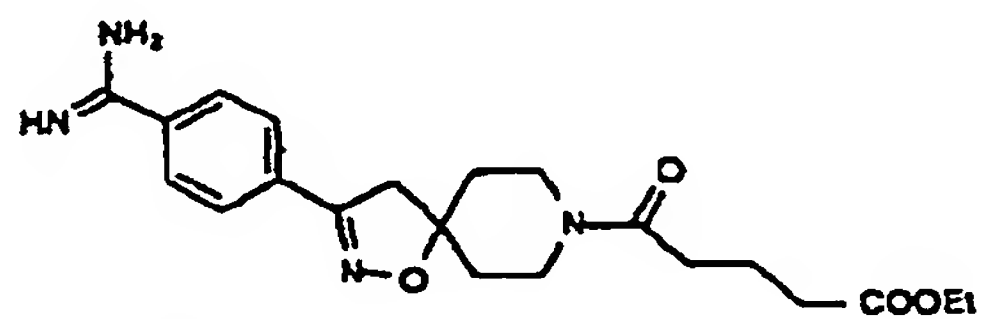
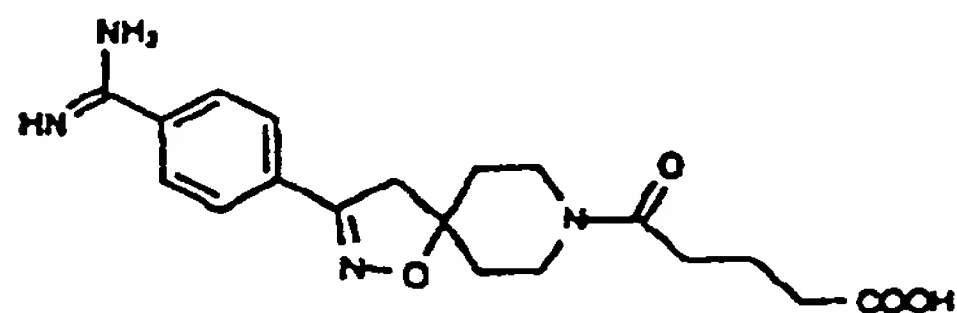
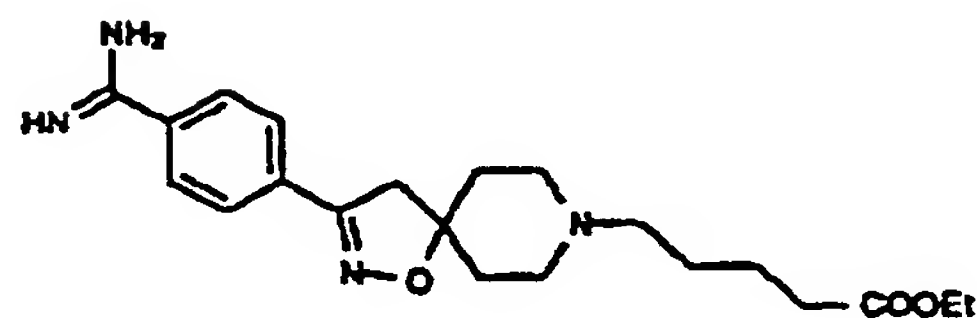
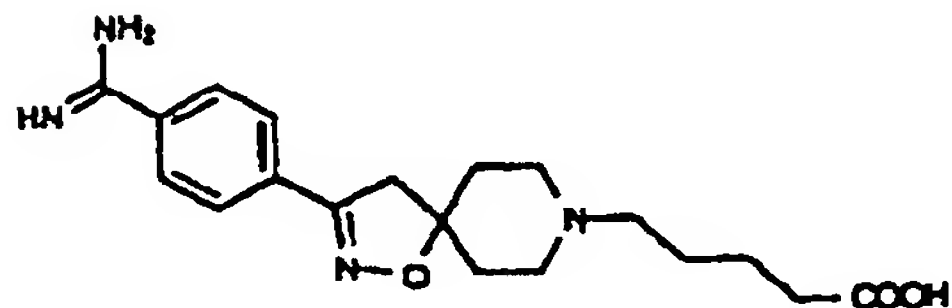
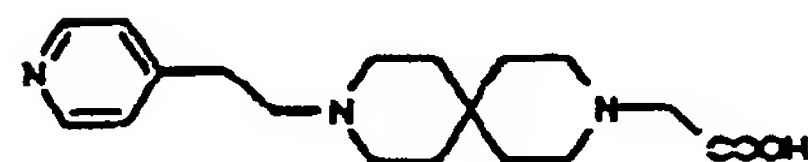
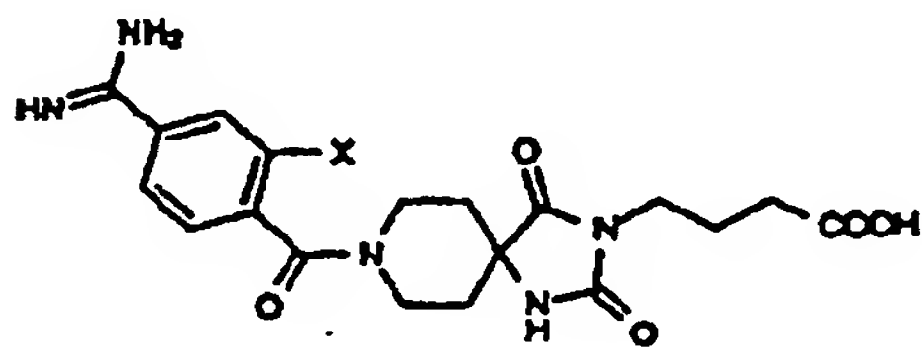
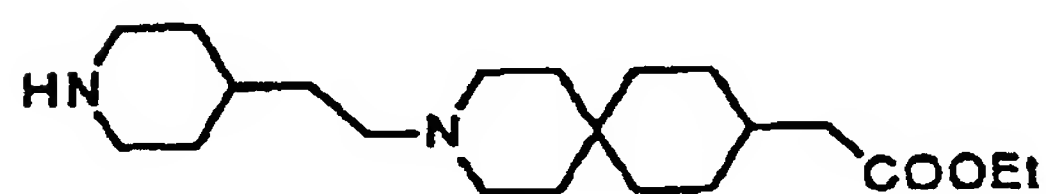
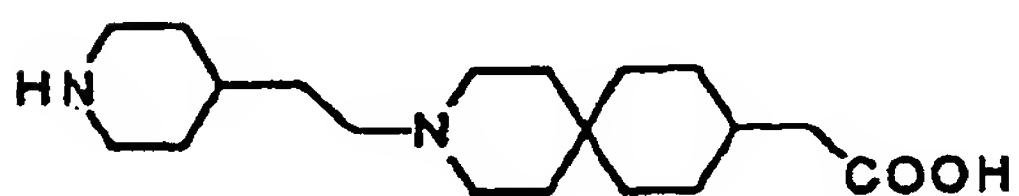
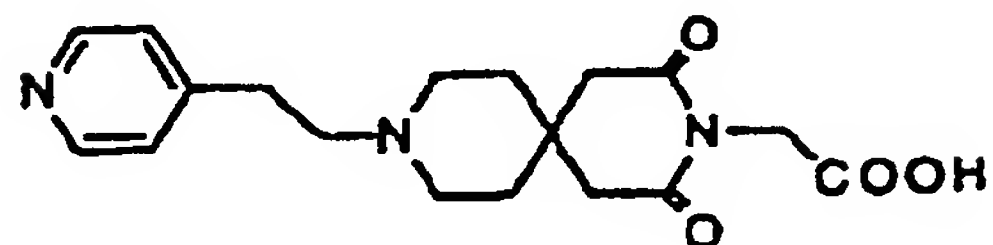
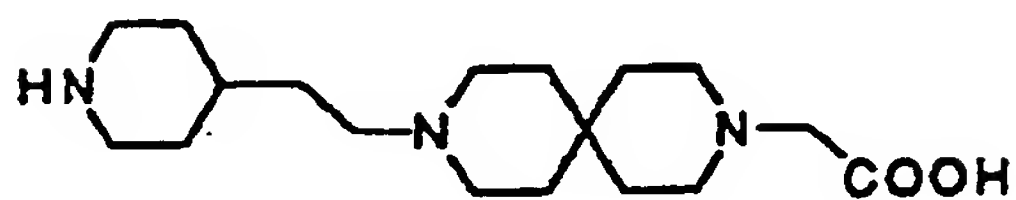
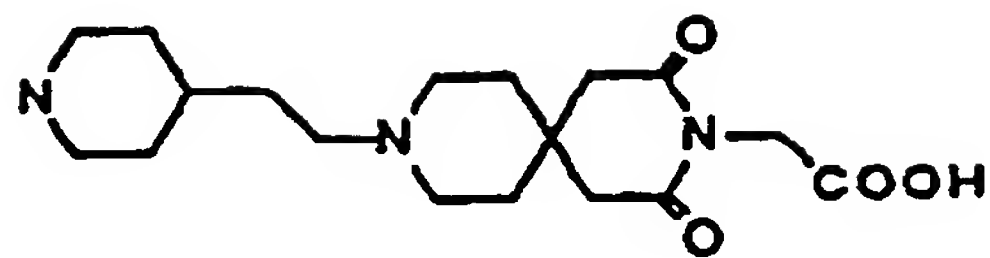
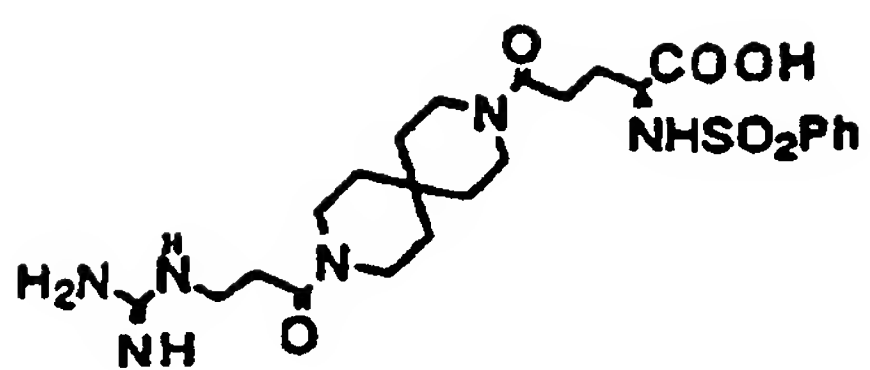


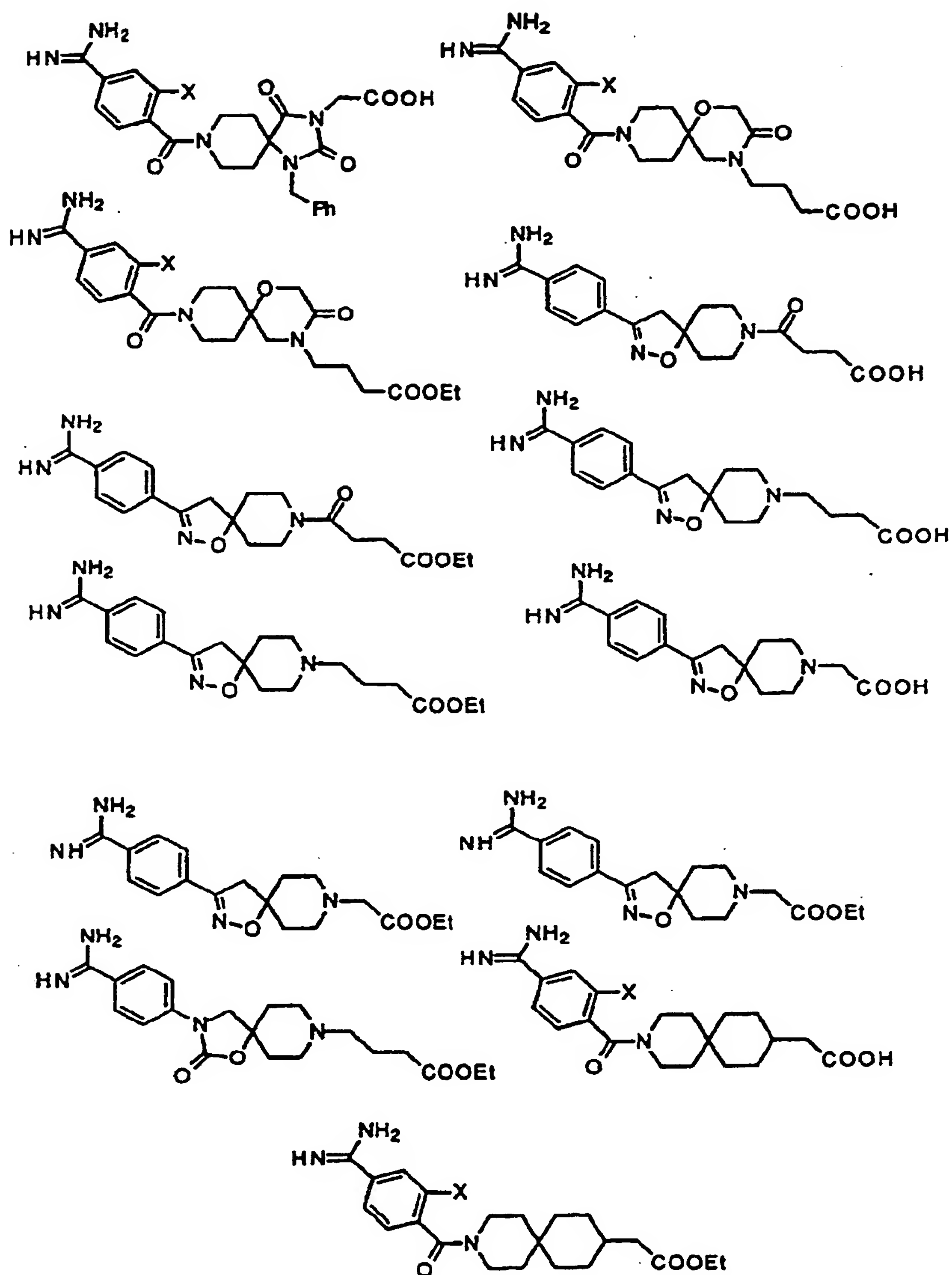
(式中、XはFまたはHであり、mは0から4であり、かつnは1から4である。)

16. 下記から成る群から選ばれる請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。



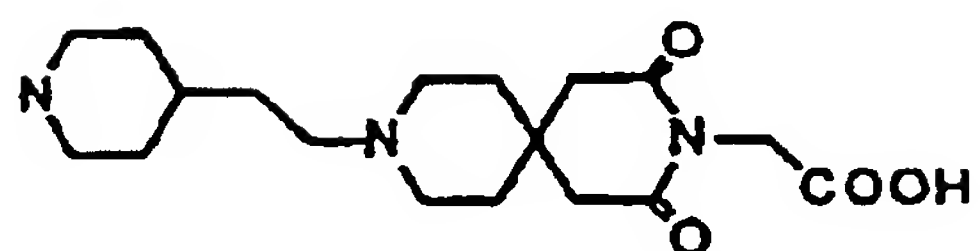
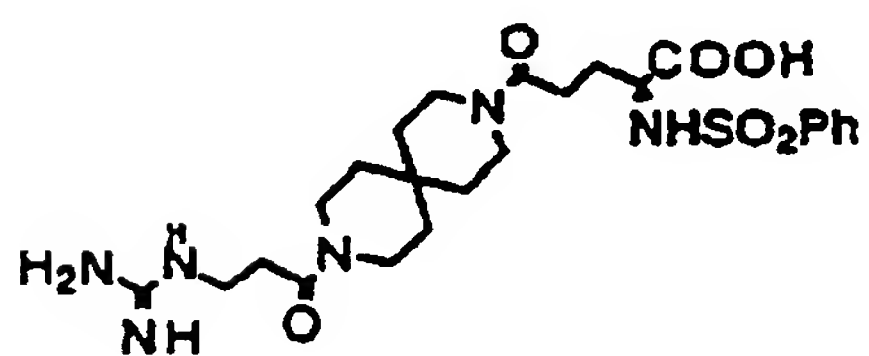
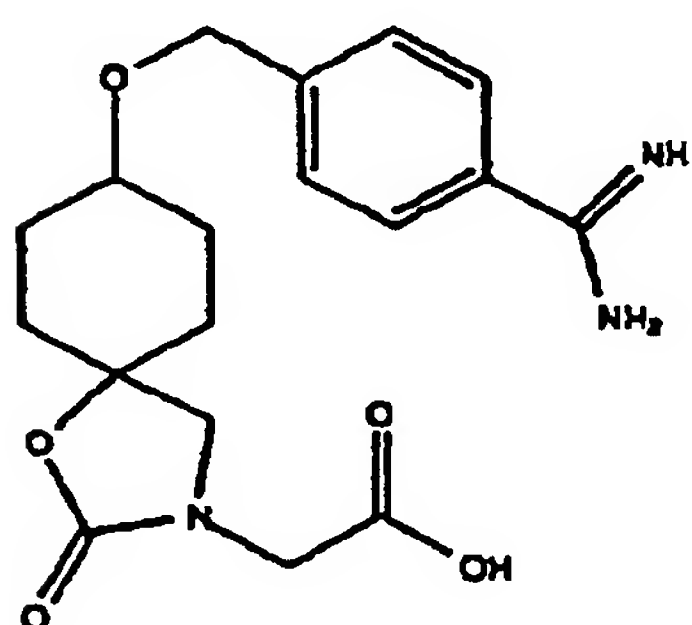
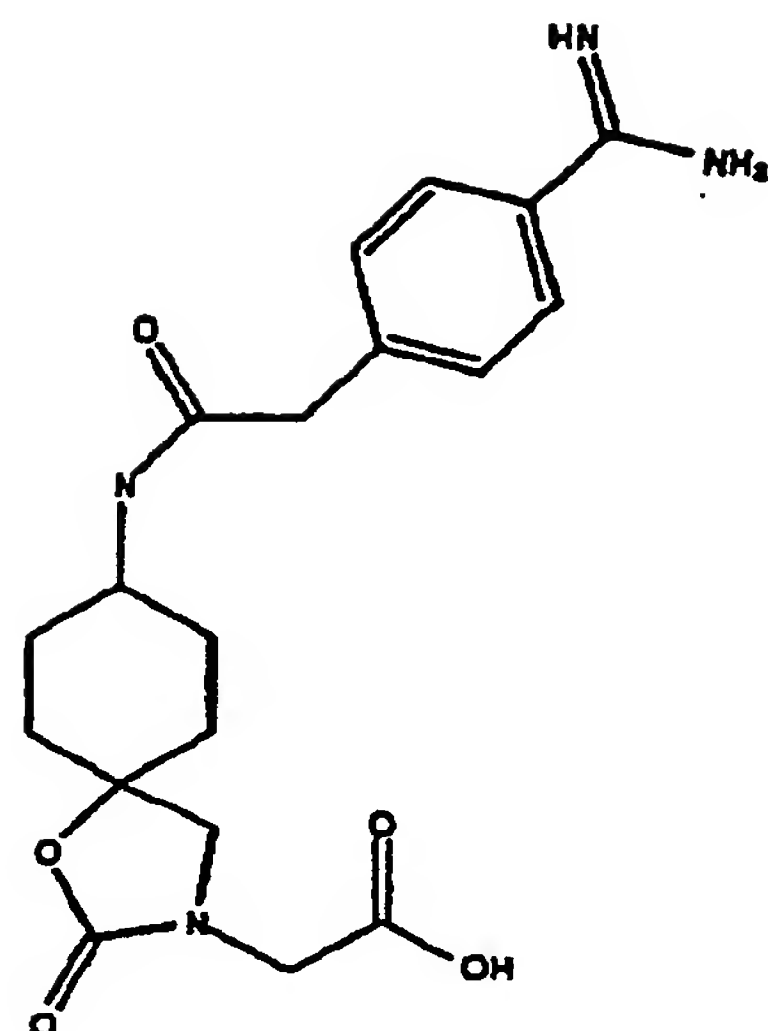
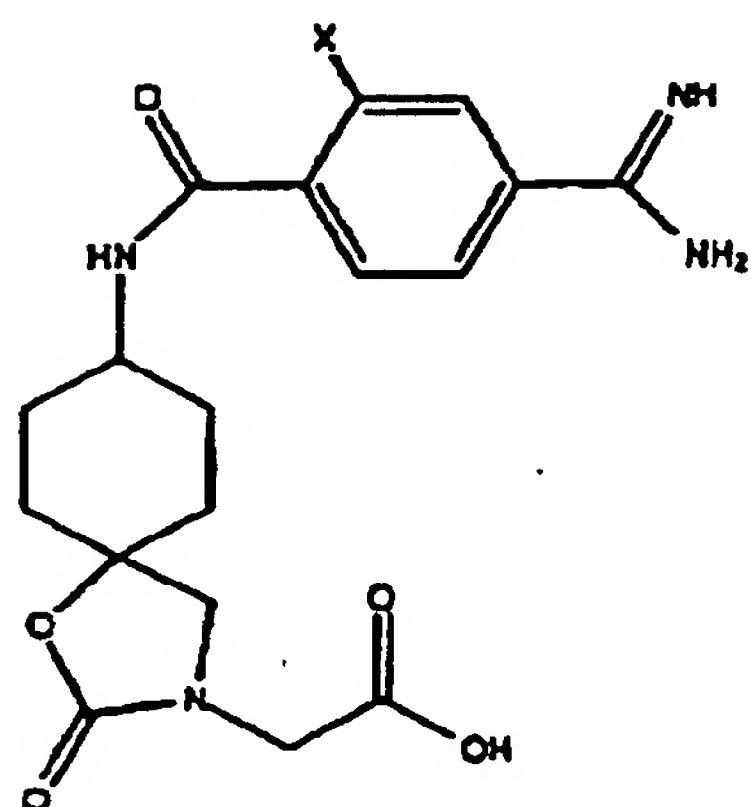


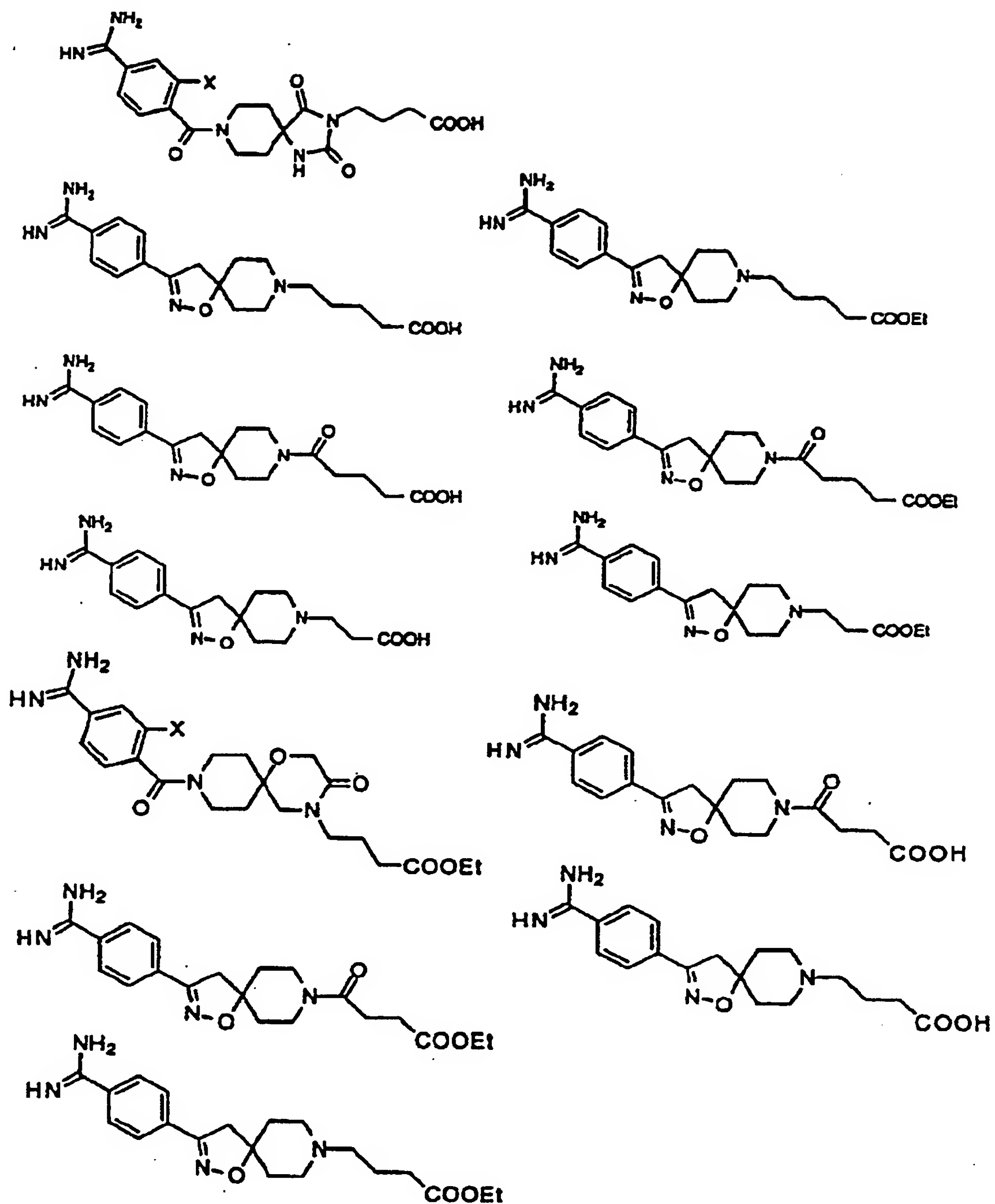


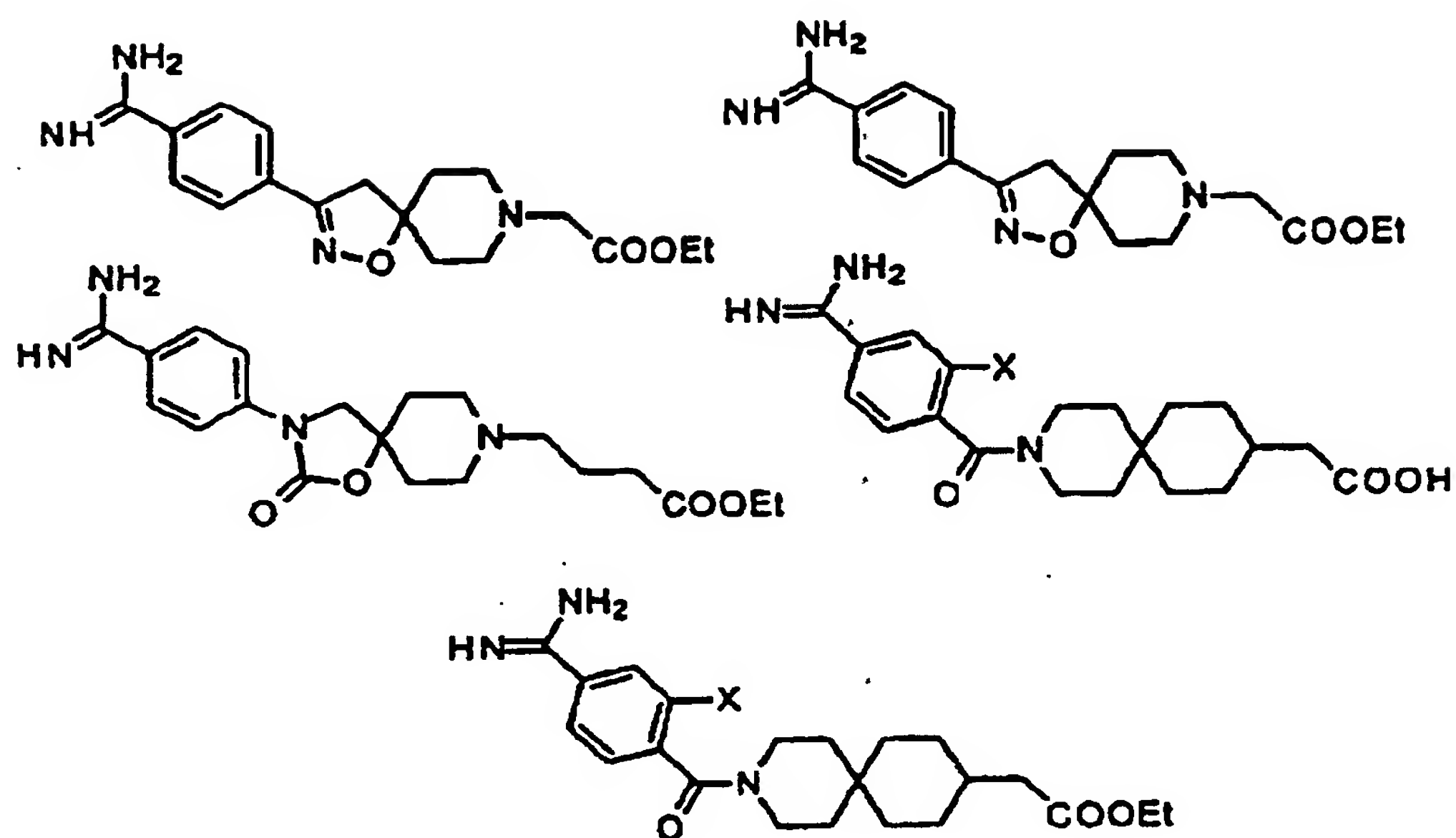


(式中、XはFまたはHである。)

17. 下記から成る群から選ばれる請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

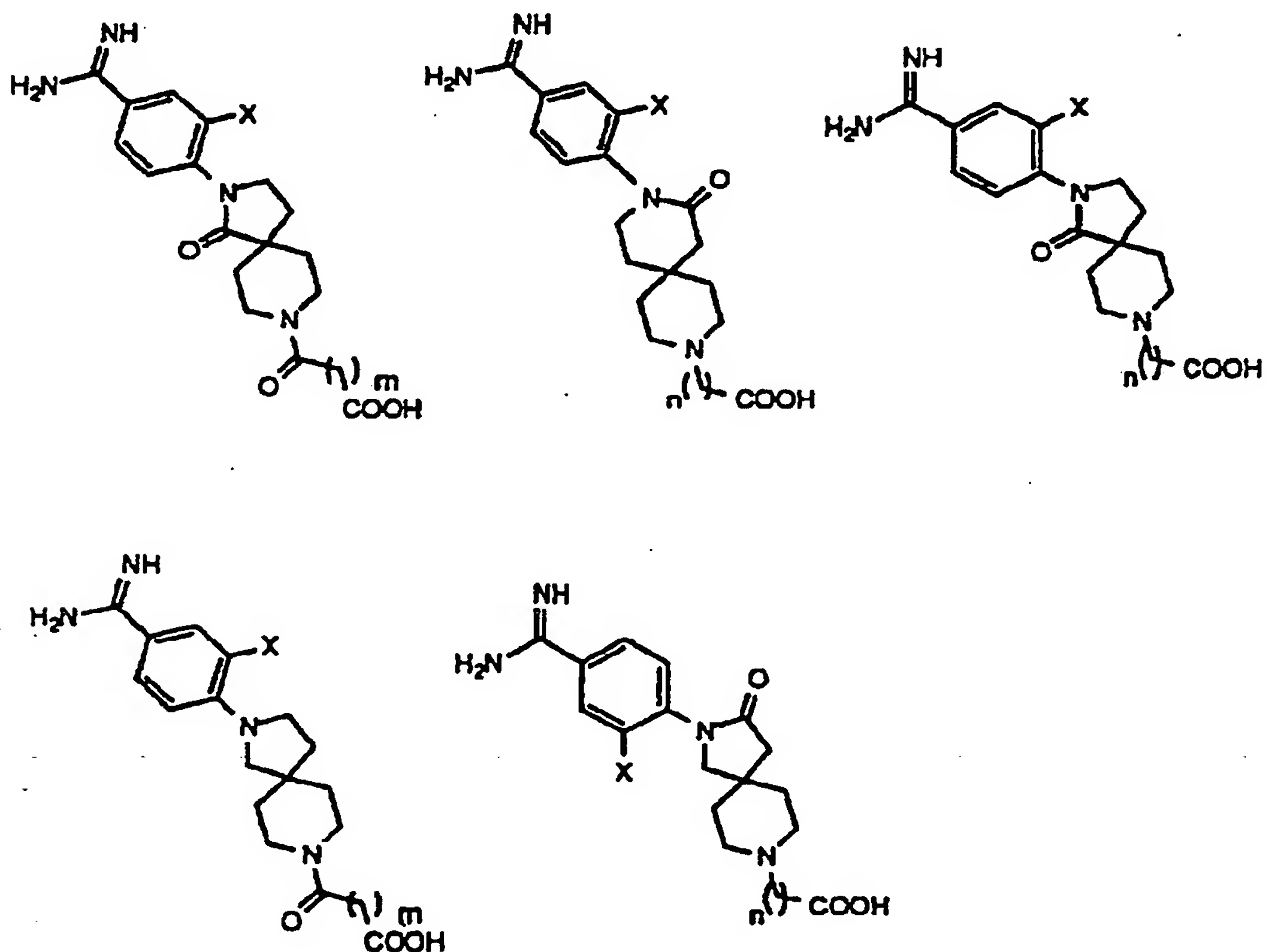






(式中、XはFまたはHである。)

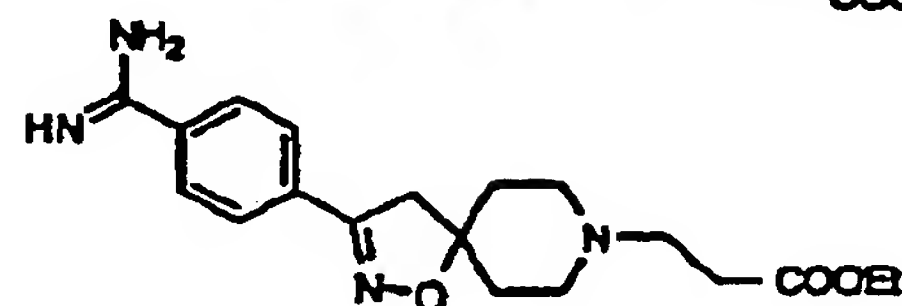
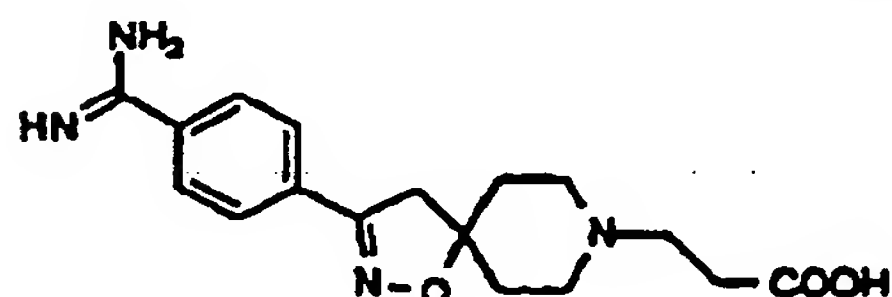
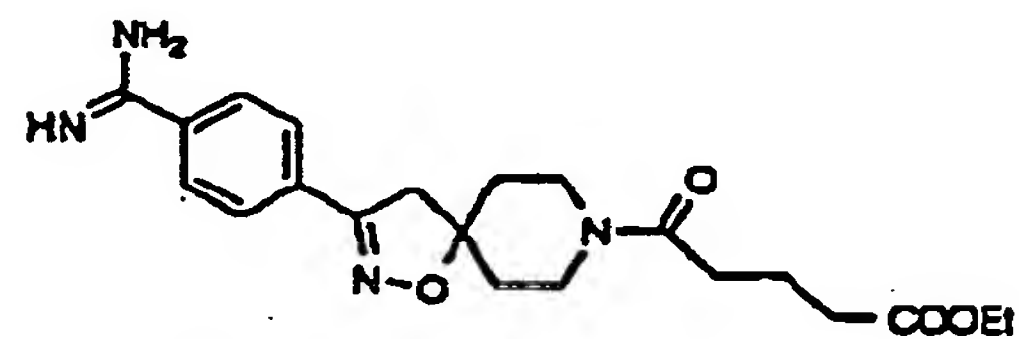
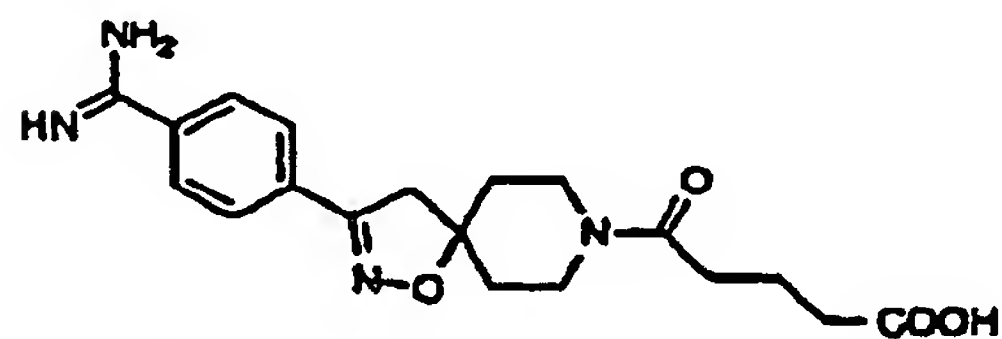
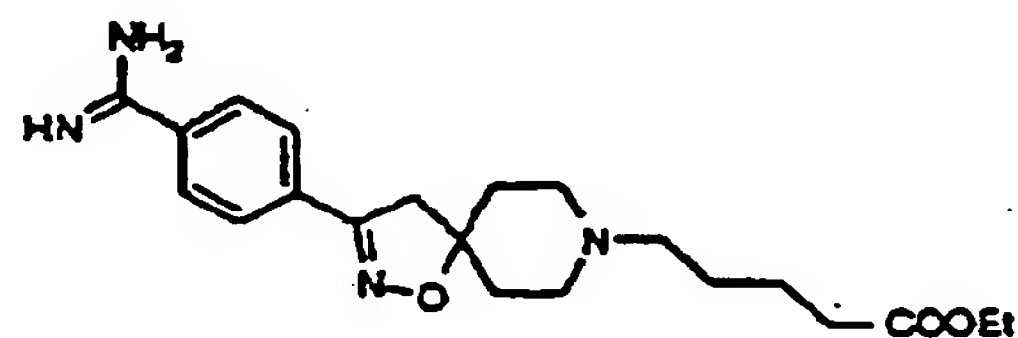
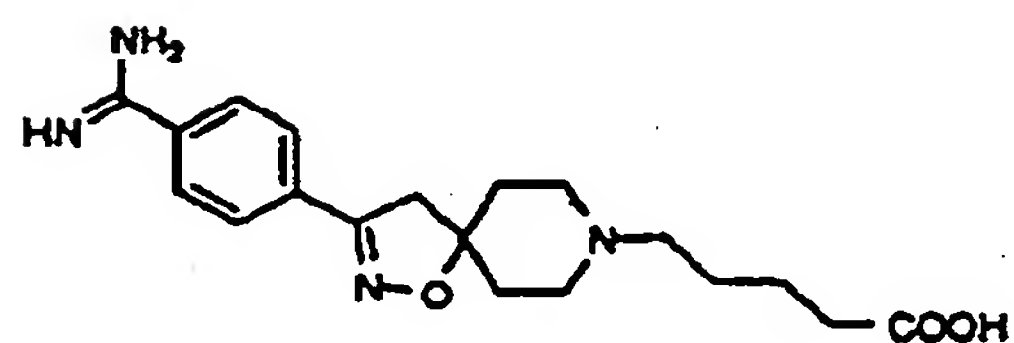
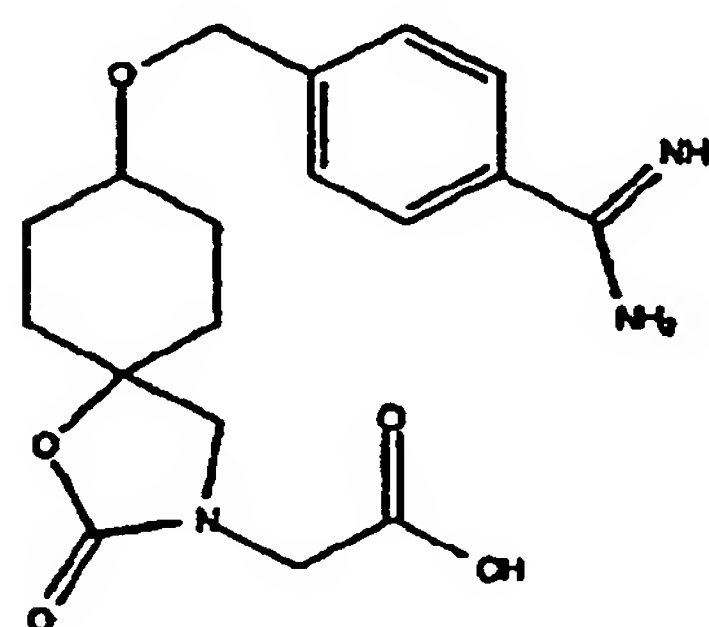
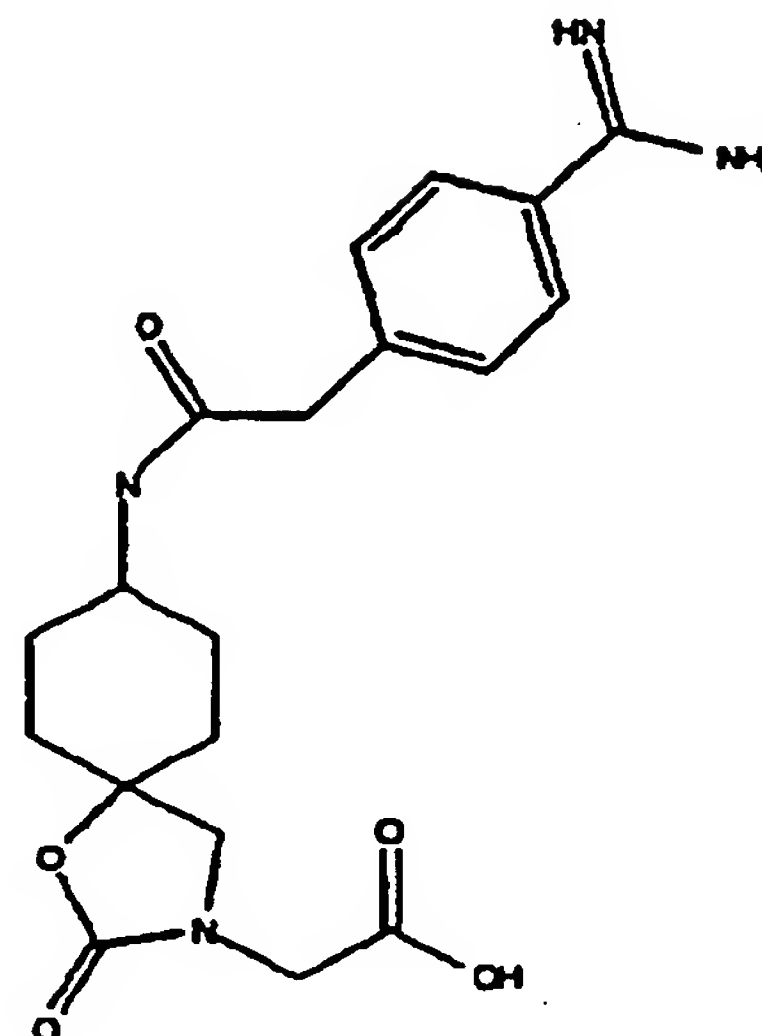
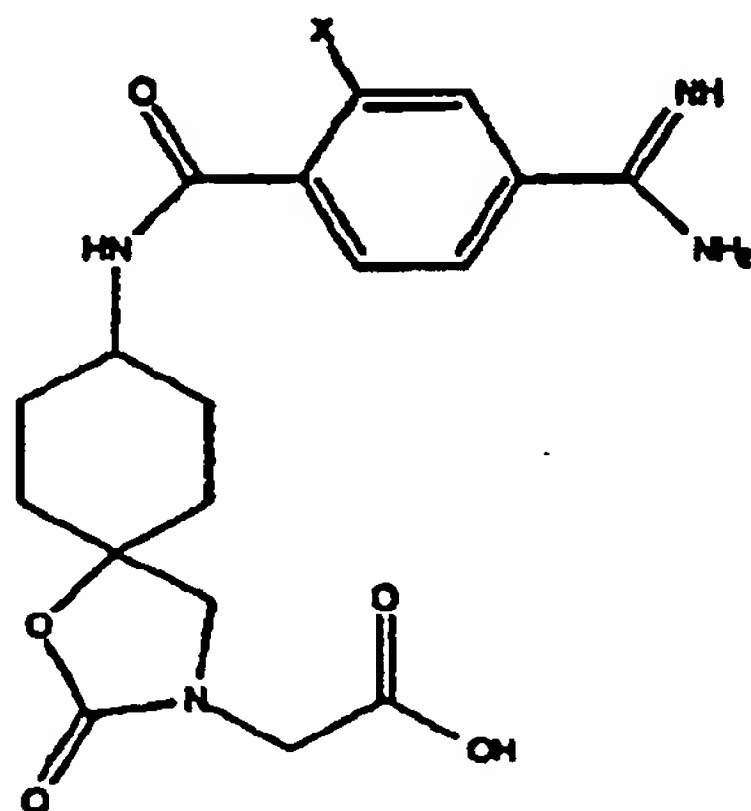
18. 下記から成る群から選ばれる請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

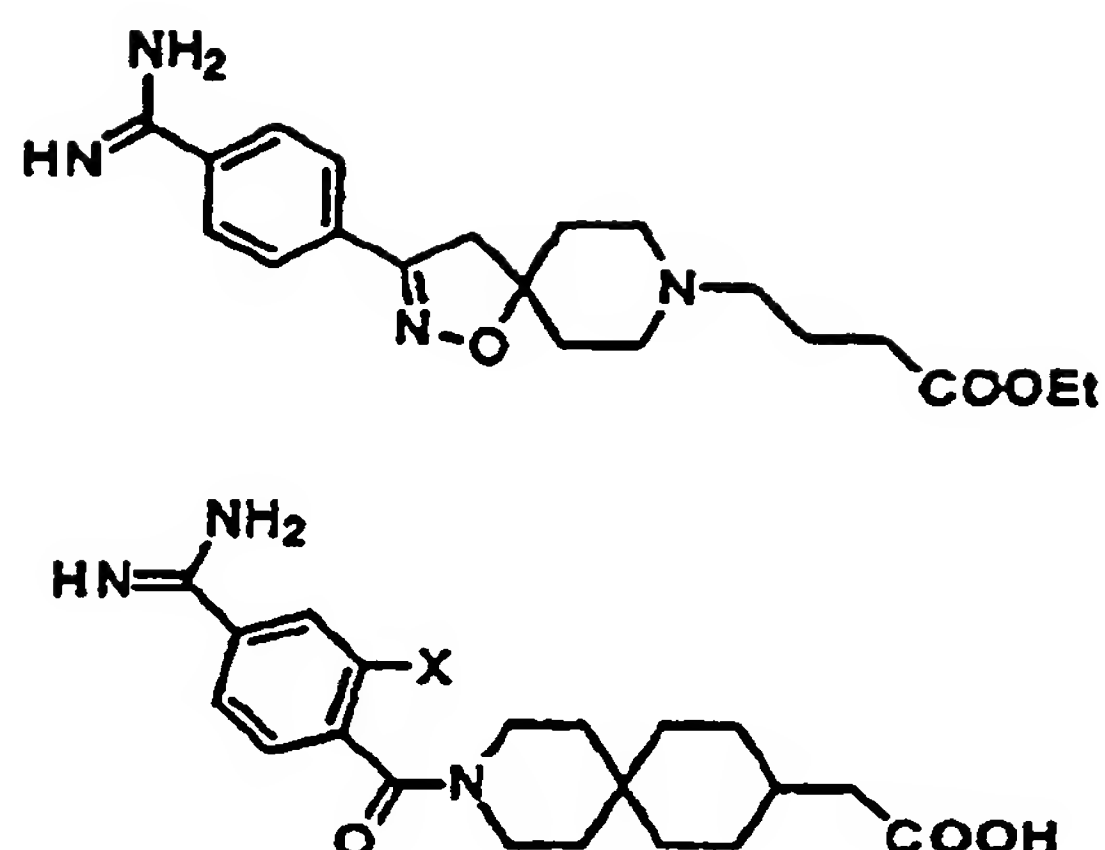


(式中、XはFまたはHであり、mは0から4であり、かつnは1から4で

ある。)

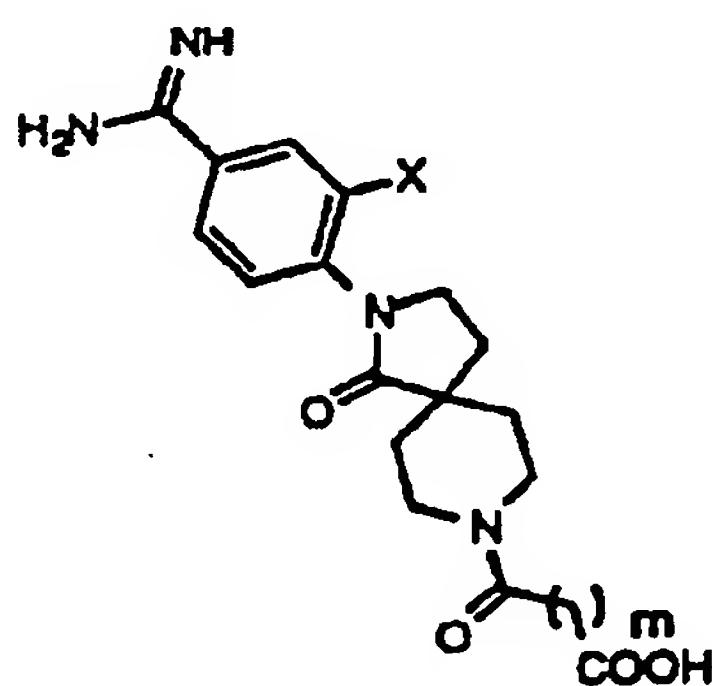
19. 下記から成る群から選ばれる請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。





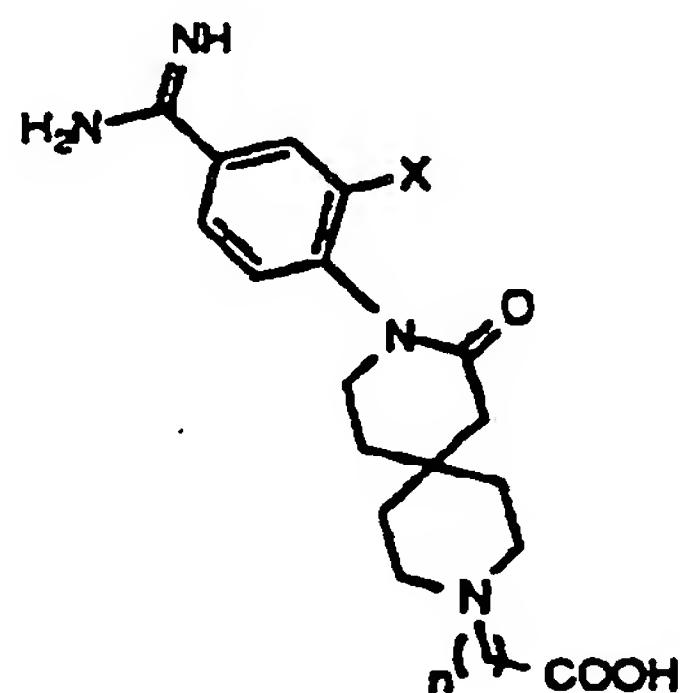
(式中、XはFまたはHである。)

20. 下記式を有する請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。



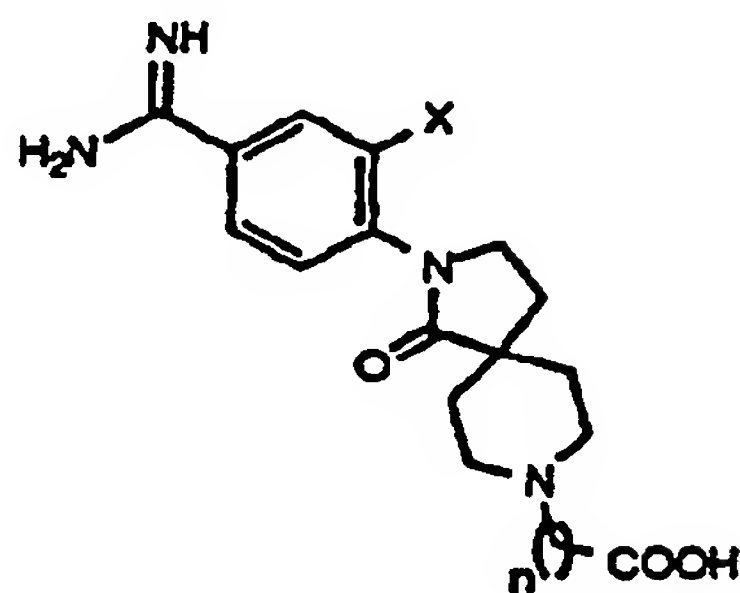
(式中、XはFまたはHであり、かつmは0から4である。)

21. 下記式を有する請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。



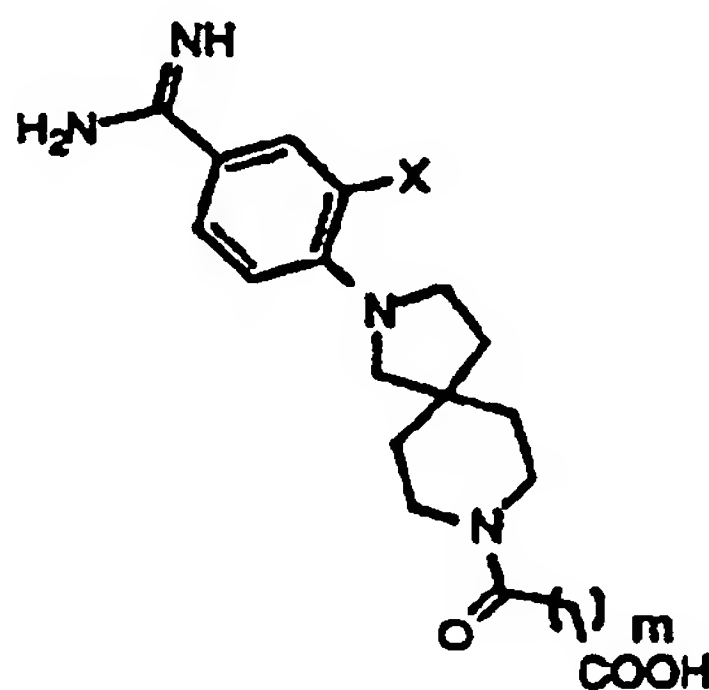
(式中、XはFまたはHであり、かつnは1から4である。)

22. 下記式を有する請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。



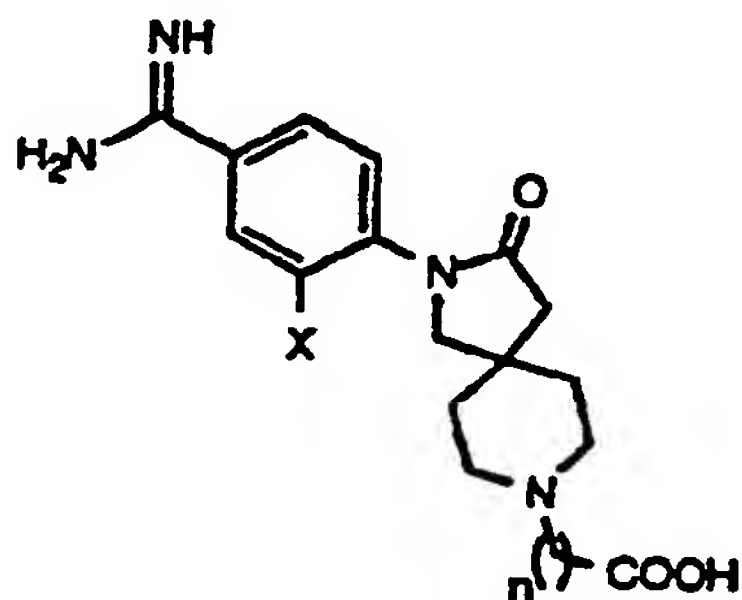
(式中、XはFまたはHであり、かつnは1から4である。)

23. 下記式を有する請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。



(式中、XはFまたはHであり、かつmは0から4である。)

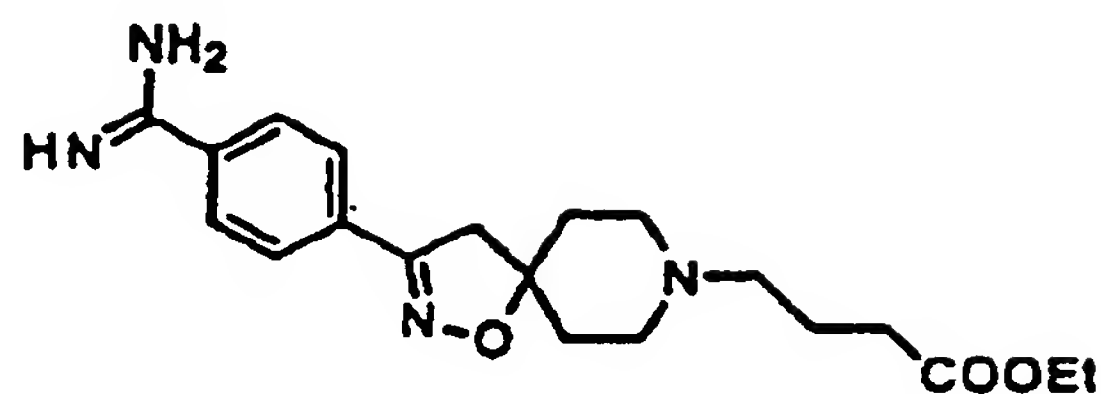
24. 下記式を有する請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。



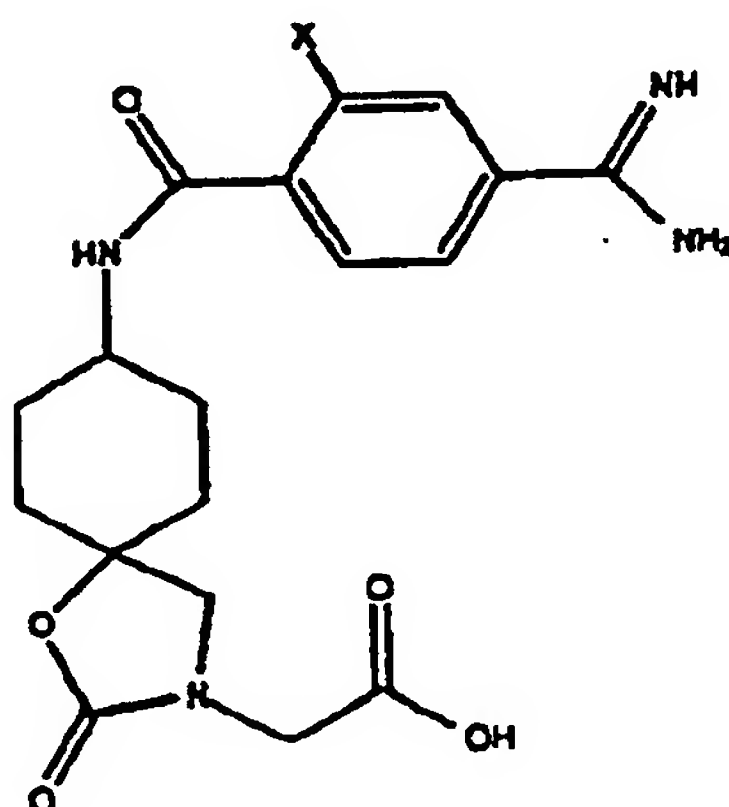
(式中、XはFまたはHであり、かつnは1から4である。)

25. 下記式を有する請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩

、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

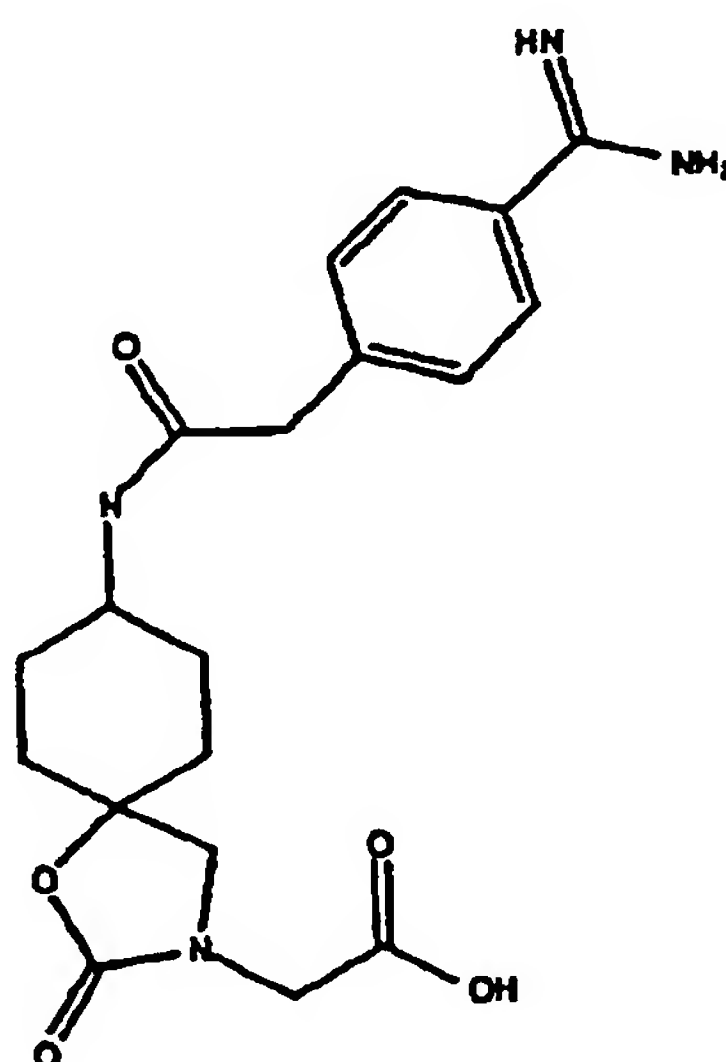


26. 下記式を有する請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。



(式中、XはFまたはHである。)

27. 下記式を有する請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。



28. 請求項1から27のいずれか1項記載の化合物および医薬的に許容できる担体を含有する、哺乳類でフィブリノゲンと血液の血小板との結合を抑制する組成物。

29. 請求項1から27のいずれか1項記載の化合物および医薬的に許容できる担体を含有する、哺乳類で血液の血小板の凝集を抑制する組成物。

30. 請求項1から27のいずれか1項記載の化合物および医薬的に許容できる担体を含有する、哺乳類で血栓症を予防または治療する組成物。

31. 請求項28記載の組成物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類でフィブリノゲンと血液の血小板との結合を抑制する方法。

32. 請求項29記載の組成物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類で血液の血小板の凝集を抑制する方法。

33. 請求項30記載の組成物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類で血栓症を予防または治療する方法。

34. じゅく状硬化症、細動脈硬化症、急性心筋梗塞、慢性安定狭心症、不安定狭心症、一過性脳虚血性発作および脳血管性発作、末梢血管性疾患、細動脈血栓症、子癇前症、塞栓症、および血管形成術、頸動脈内膜切除術、血管移植吻合後の再狭窄の病的影響を軽減するために、請求項1から27のいずれか1項記載の化合物および医薬的に許容できる担体を含有する、ヒトを含む哺乳類を治療する組成物。

35. じゅく状硬化症、細動脈硬化症、急性心筋梗塞、慢性安定狭心症、不安定狭心症、一過性脳虚血性発作および脳血管性発作、末梢血管性疾患、細動脈血栓症、子癇前症、塞栓症、および血管形成術、頸動脈内膜切除術、血管移植吻合後の再狭窄の病的影響を軽減するために、請求項1から27のいずれか1項記載の少なくとも1つの化合物をヒトを含む哺乳類に投与することを含む、ヒトを含む哺乳類を治療する方法であって、当該哺乳類の糖蛋白IIb-IIIa部位でのフィブリノゲンの結合を抑制するために十分な量で当該化合物を当該哺乳類に投与し、それによって上記病的影響を軽減する当該治療方法。

36. 活性成分として請求項1から27のいずれか1項記載の化合物を含有し、

1つまたは2つ以上の医薬的に許容できるその担体を伴う医薬組成物。

37. じゅく状硬化症、細動脈硬化症、急性心筋梗塞、慢性安定狭心症、不安定狭心症、一過性脳虚血性発作および脳血管性発作、末梢血管性疾患、細動脈血栓症、子癇前症、塞栓症、および血管形成術、頸動脈内膜切除術、血管移植吻合後の再狭窄の治療用医薬の製造を目的とする請求項1から27のいずれか1項記載の化合物の使用。

38. 血栓症の治療用医薬の製造を目的とする請求項1から27のいずれか1項記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】**フィブリノーゲン依存血小板凝集抑制物質としてのスピロ化合物****発明の分野**

本発明は、血栓症防止のための糖蛋白IIb/IIIa拮抗物質として有用な新規なスピロ化合物に関する。

発明の背景

脈管系疾患として最も罹患者が多く見られるのは、例えばじゅく状硬化症および細動脈硬化症、急性心筋梗塞、慢性安定狭心症、不安定狭心症、一過性脳虚血性発作および脳発作、末梢血管性疾患、細動脈血栓症、子癇前症、塞栓症、および血管形成術、頸動脈内膜切除術、血管移植吻合手術後の再狭窄などの、血小板に関連した血液供給の減少による疾患である。これらの病的状態から、血管壁において血小板の活性化によって開始すると考えられる疾患が多様であることがわかる。

血小板粘着および凝集は、血栓形成において重要な過程であると考えられている。この過程の活性は、多数の血小板粘着性糖蛋白によって仲介される。フィブリノーゲン、フィブロネクチンおよび他の凝固因子の結合部位は、血小板膜糖蛋白複合体IIb/IIIa上に位置している。血小板が作動薬（例えばトロンビン）によって活性化されると、GPIIb/IIIa結合部位をフィブリノーゲンが利用できるようになり、最終的には血小板凝集および凝結塊を生じる。

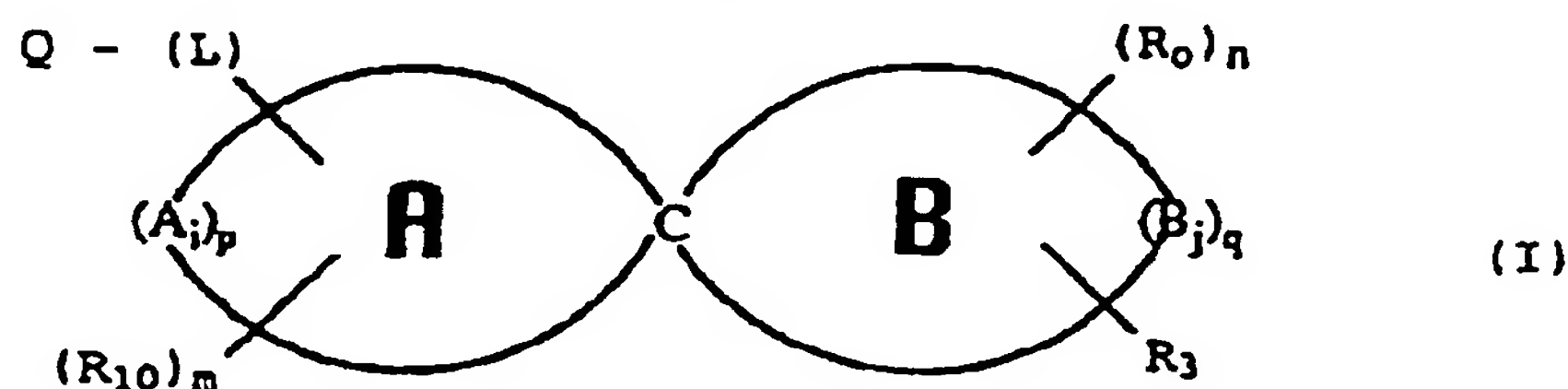
これまでは、種々の治療剤によってこれらの血栓形成部位をブロックする手法が提唱されていた。

血栓の防止および治療において使用することができる新規な薬剤が心臓血管分野および脳血管分野で必要とされている。

本発明の発見は、ある種の新規なスピロ化合物がIIb/IIIaフィブリノーゲンレセプターをブロックし、それによって血小板凝集とそれに続く血栓形成を抑制することである。本発明のスピロ化合物を含む医薬組成物は凝集を抑制し、心筋梗塞、狭心症、脳血管性発作、末梢動脈疾患、汎発性血管内凝固症候群および静脈血栓等の血栓形成性疾患の予防と治療に有用である。

発明の要旨

本発明は、下記の定義で示されるとおりの式 (I) で表される 2 つの融合環 A および B で形成されるスピロ核をもつ新規なスピロ化合物、並びにその医薬的に許容される全ての塩、溶媒化合物およびプロドラッグ誘導体を含み、これらは下記の定義で示されるとおりの置換基および下付文字 (Q 、 $-(L)-$ 、 A_i 、 p 、 R_{10} 、 m 、 n 、 R_0 、 B_j 、 q および R_3) を有する。



本発明はまた、本発明の新規なスピロ化合物を含む医薬組成物であることを特徴とする。

本発明はまた、哺乳類に本発明の新規なスピロ化合物を投与することにより、血小板凝集抑制、フィブリノーゲン結合抑制または血栓症防止の方法であることを特徴とする。

本発明はまた、じゅく状硬化症および細動脈硬化症、急性心筋梗塞、慢性安定狭心症、不安定狭心症、一過性脳虚血性発作および脳発作、末梢血管性疾患、細動脈血栓症、子癇前症、塞栓症、および血管形成術、頸動脈内膜切除術、血管移植による吻合後の再狭窄の病的影響を軽減するためにヒトを処置する方法で、当該方法は、当該ヒトに治療的に有効量の本発明の新規なスピロ化合物を投与することを含む。

発明の詳細な説明

定義：

“スピロ” という用語は、ただ 1 つの炭素原子を共有する 2 つの環から成る化合物をいう。スピロペンタンはスピロ系を有する代表的な化合物である。スピロ系は、2 つまたはそれ以上の炭素原子を共有する他の二環状化合物（例えばナフタレン）を除外する。

本明細書で用いられる“アルキル” という用語は、一価の 1 から 10 の炭素原

子を有する直鎖または分枝鎖ラジカルを指し、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、第三ブチル、*n*-ヘキシルなどを含むがこれらに限定されるものではない。

本明細書で用いられる“ハロ置換アルキル”という用語は、上で定義したアルキル基がフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選ばれる1つ、2つまたは3つのハロゲン原子によって置換されているものを指す。このような基の例には、クロロメチル、ブromoエチル、トリフルオロメチルなどが含まれる。

“アリール”という用語は、単独で用いられる場合は結合する、しないにかかわらず同素環芳香族ラジカルを指す。好ましいアリール基はフェニル、ナフチル、ビフェニル、フェナントレニル、ナフタセニルなどを含む。

“置換アリール”という用語は、ハロゲン、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_{10} アルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチルなどから選ばれる1つ、2つまたは3つの置換基で置換されたアリール基を指す。そのような基の例は4-クロロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチル-4-ヒドロキシフェニルおよび3-エトキシフェニルである。

“アリールアルキル”という用語は、明示された数の炭素原子を有するアルキルラジカルに付加された、明示された数の炭素原子をもつ1つ、2つまたは3つのアリール基を指す。典型的なアリールアルキル基はベンジル基である。

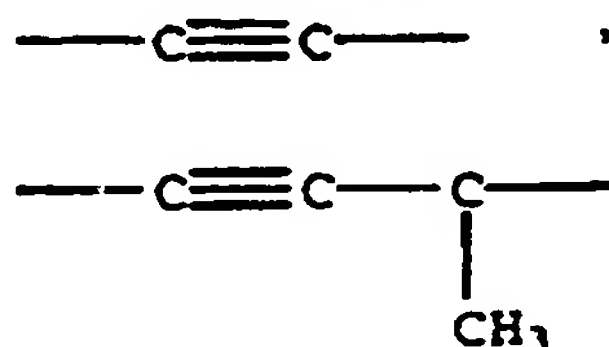
本明細書で用いられる“アルケニル”という用語は、炭素の二重結合を含む2つから6つの炭素原子を有する一価の直鎖または分枝鎖ラジカルを指し、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどが含まれるがこれらに限定されない。

本明細書で用いられる“アルキレン”という用語は、1から10の炭素原子をもつ二価の直鎖または分枝鎖基を指し、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ などを含むがこれらに限定されない。

本明細書で用いられる“アルケニレン”という用語は、炭素-炭素二重結合を

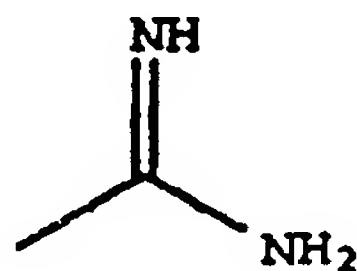
含む2から10の炭素原子をもつ二価の直鎖または分枝鎖基を指し、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{CH}_2$ などが含まれるがこれらに限定されない。

本明細書で用いられる“アルキニレン”という用語は、炭素-炭素の三重結合を含む2から10の炭素原子をもつ二価の直鎖または分枝鎖基を指し、



などが含まれるがこれらに限定されない。

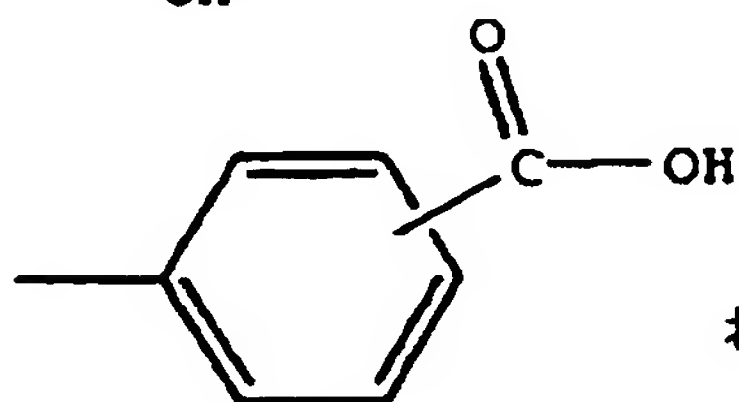
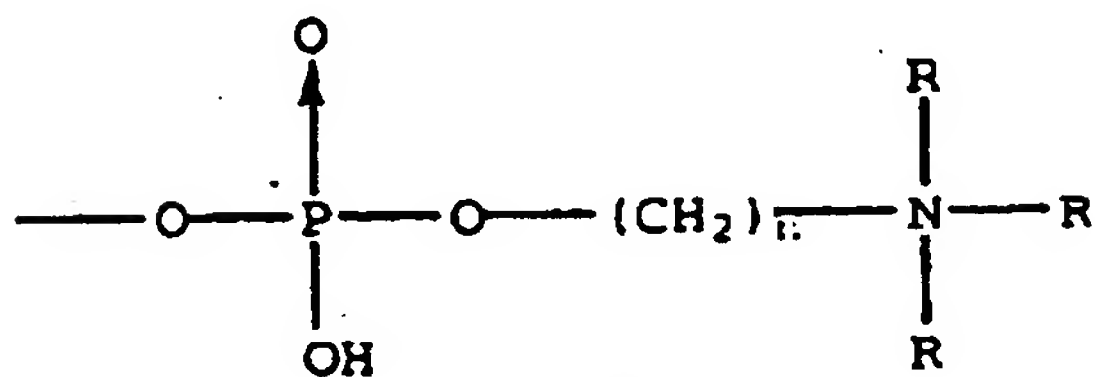
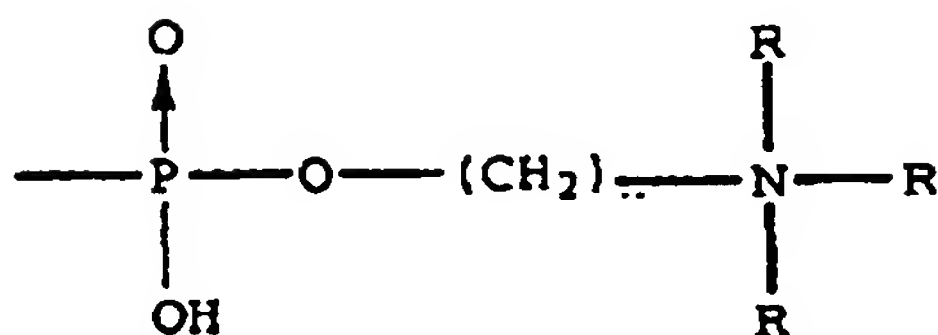
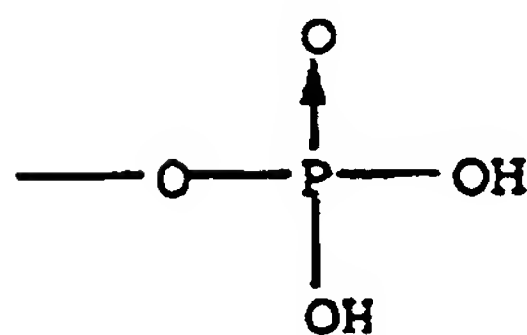
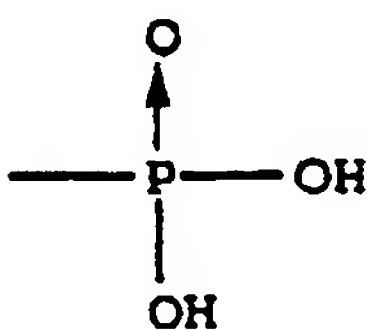
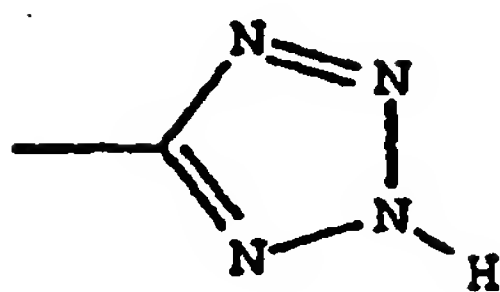
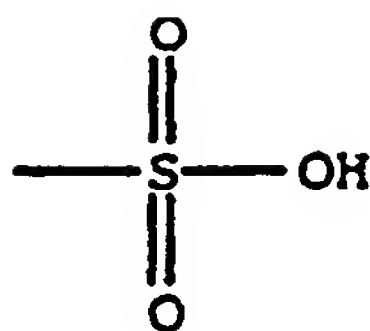
“アミジノ”という用語は、以下の構造式を有するラジカルを指す。



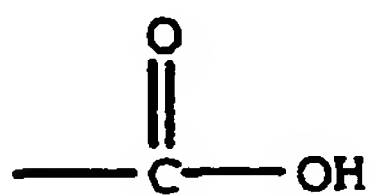
“塩基性ラジカル”という用語はプロトン受容体である有機ラジカルを指す。塩基性ラジカルの例はアミノおよびアミジノである。塩基性ラジカルはまた環の窒素によっても形成できる。

“塩基性基”という用語は1つまたは2つ以上の塩基性ラジカルを含む有機基を指す。有機基はただ1つの塩基性ラジカルを含むこともできる。

“酸性ラジカル”という用語は炭素提供体である有機ラジカルを指す。酸性ラジカルの例には下記が含まれる。



および

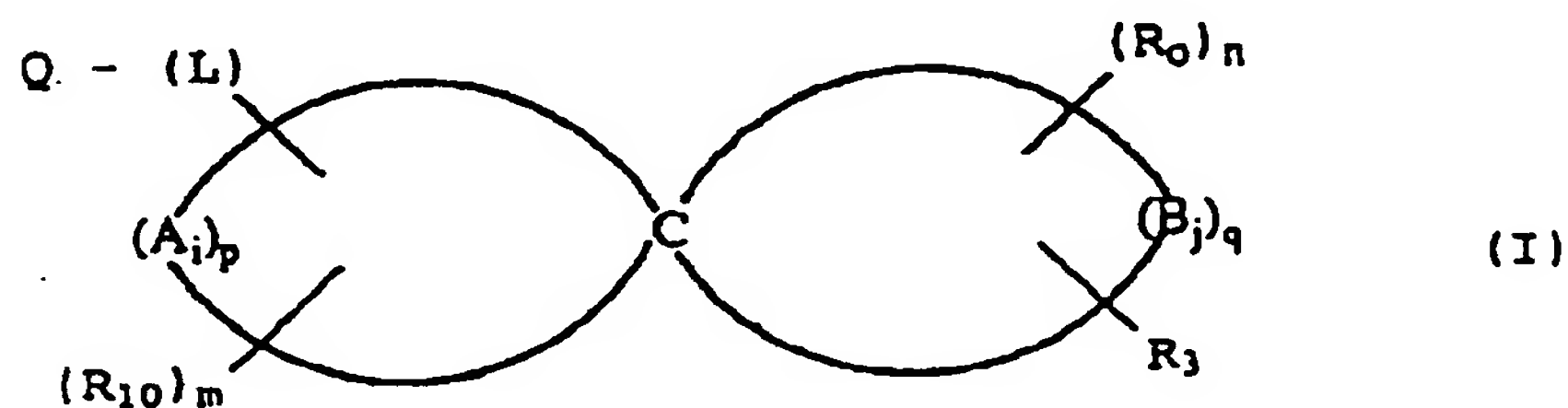


“酸性基” という用語は1つまたは2つ以上の酸性ラジカルを含む有機基を指す。酸性基はただ1つの酸性ラジカルを含んでいてもよい。

“非干渉性置換基”という用語は、化合物の治療的有効性を顕著に減少させない有機ラジカルを指す。

本発明の化合物：

本発明は、下記の一般式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒化合物もしくはプロドラッグを提供する。



式中、原子 A_i および B_j はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれるが、 A_i の少なくとも1つの原子が炭素で、 B_j の少なくとも1つの原子が炭素であるということを条件としており；

A_i および B_j によってそれぞれ形成されるスピロ二環の環は場合によって部分的に不飽和でもよく；

p および q はそれぞれ別個に2から6までの数であり；

m は0から p の数であり；

R_{10} は同じでも異なってもよく、さらにそれぞれ別個に水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールアルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、 $=O$ または $=S$ から選ばれる非干渉性置換基であり（但し p が2の場合はただ1つの R_{10} は $=O$ または $=S$ であるということを条件とし、また p が3から6までの数の場合は1つまたは2つの R_{10} は $=O$ または $=S$ である）；

n は0から q までの数であり；

R_0 は同じでも異なってもよく、さらにそれぞれ別個に水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールアルコキシ、アミノ、置換ア

ミノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、＝
 Oまたは＝Sから選ばれる非干渉性置換基であり（但しqが2の場合はただ1つ
 のR₀は＝Oまたは＝Sであるということを条件とし、またqが3から6までの
 数の場合は1つまたは2つのR₀は＝Oまたは＝Sである）；

連結基－（L）－は結合であるか、または炭素、窒素、硫黄および酸素から成

る群から選ばれる1から10の原子をもつ二価の置換または非置換鎖であり；

Qは1つまたは2つ以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり；さらに

R₃は1つまたは2つ以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。

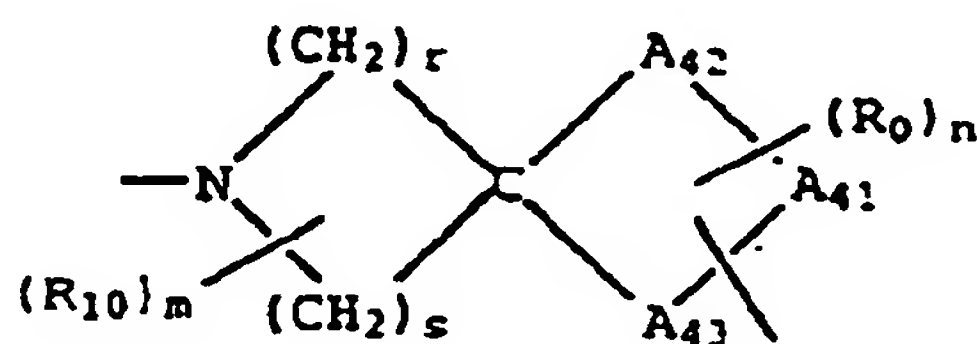
好ましいスピロ核をもつ本発明の化合物：

下記の式（I I）の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒化合物も
 しくはプロドラッグ：

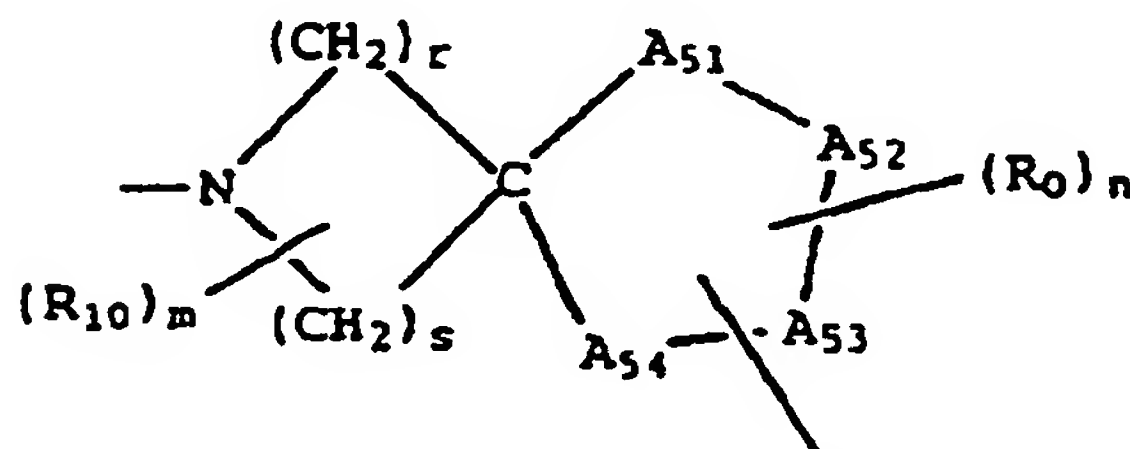


式中、Zは下記の（A）、（B）、（C）または（D）のスピロ核から選択され
 る。

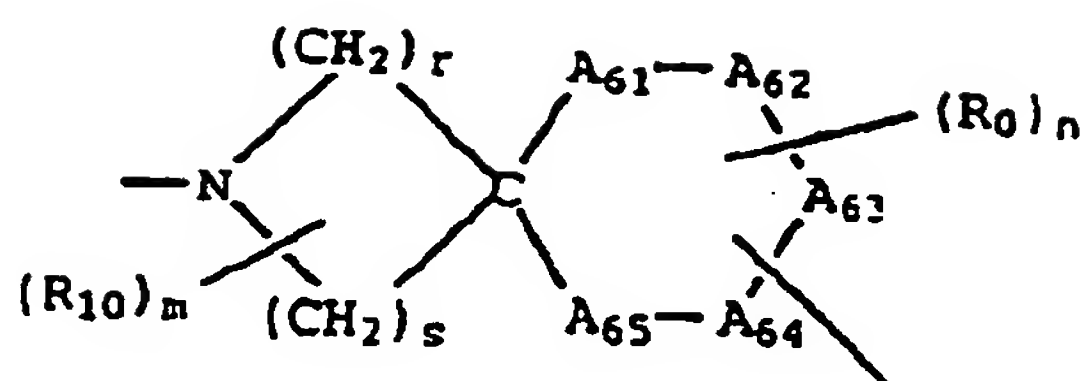
核（A）；



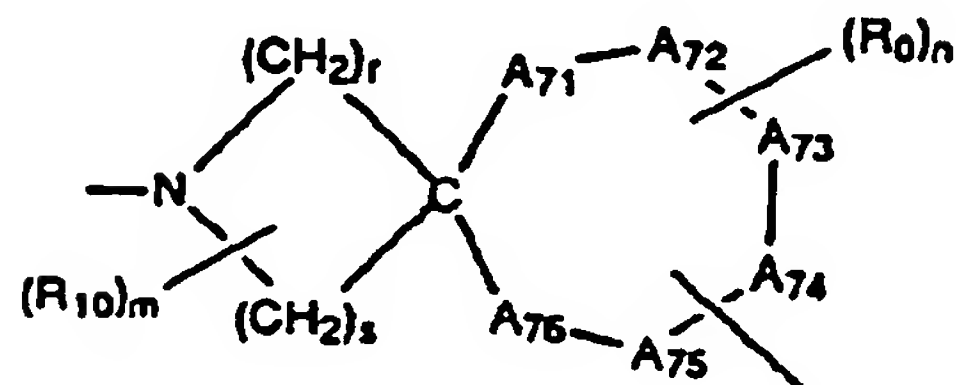
核（B）；



核（C）；



核 (D) ;



式中、

基 $Q-(L)_z-$ は核 (A)、(B)、(C) または (D) の窒素含有環に結合し、さらに基 R_3 は、基 A_{41} 、 A_{42} 、 A_{43} 、 A_{51} 、 A_{52} 、 A_{53} 、 A_{54} 、 A_{61} 、 A_{62} 、 A_{63} 、 A_{64} 、 A_{65} 、 A_{71} 、 A_{72} 、 A_{73} 、 A_{74} 、 A_{75} 、または A_{76} によって形成される環と結合し；または

基 R_3 は窒素含有環と結合し、さらに基 $Q-(L)_z-$ は、基 A_{41} 、 A_{42} 、 A_{43} 、 A_{51} 、 A_{52} 、 A_{53} 、 A_{54} 、 A_{61} 、 A_{62} 、 A_{63} 、 A_{64} 、 A_{65} 、 A_{71} 、 A_{72} 、 A_{73} 、 A_{74} 、 A_{75} 、または A_{76} によって形成される環と結合し；

r および s はそれぞれ別個に 0 から 5 までの数であるが、 r または s の両方が 0 であることはなく、さらに $(r+s)$ が 6 より大きくはなく、さらに z は 0 または 1 であるということを条件とし；

原子 A_{41} 、 A_{42} 、 A_{43} 、 A_{51} 、 A_{52} 、 A_{53} 、 A_{54} 、 A_{61} 、 A_{62} 、 A_{63} 、 A_{64} 、 A_{65} 、 A_{71} 、 A_{72} 、 A_{73} 、 A_{74} 、 A_{75} 、または A_{76} は、それぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれるが、当該原子の少なくとも 1 つは炭素であることを条件とし；

スピロ環 Z の窒素含有部分の水素は m 個の置換基 R_{10} により置換されていてもよく、ここで；

m は 0 から $(r+s)$ までの数であり；さらに、

R_0 は同じでも異なってもよく、さらにそれぞれ別個にアルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールア

ルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールアルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、=Oまたは=Sから選ばれる非干渉性置換基であり（但しただ1つまたは2つの R_{10} は=Oまたは=Sであってもよい）；

n は、核（A）をもつZの場合0から3までの数で、または核（B）をもつZ

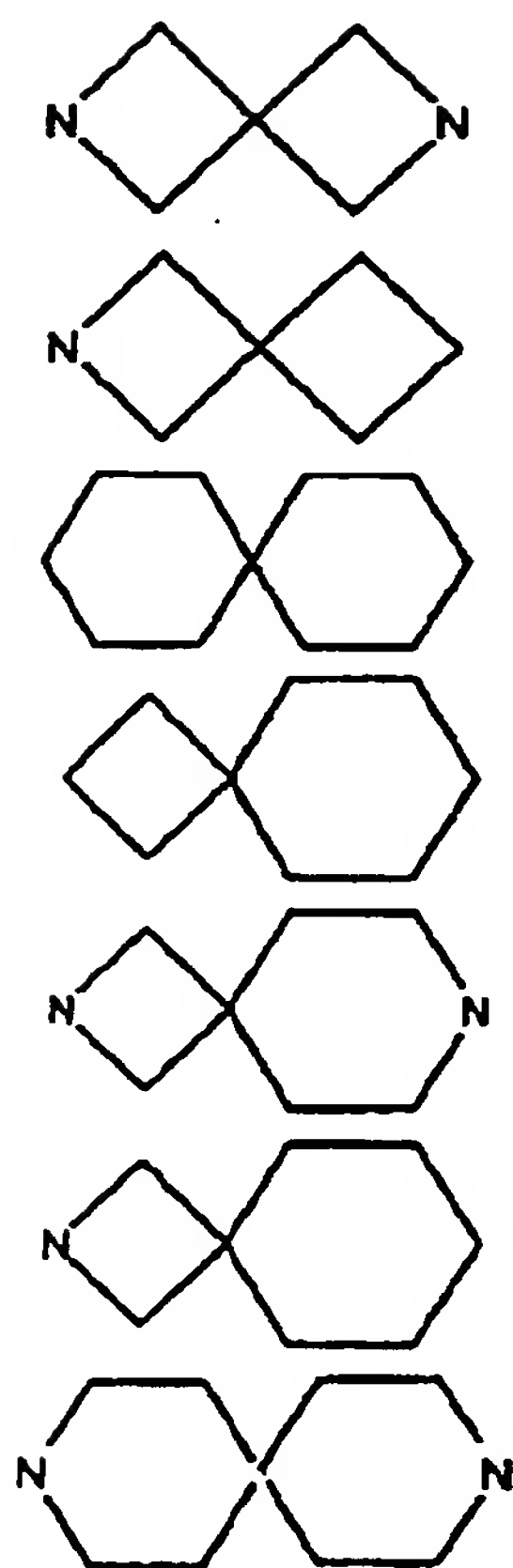
では0から4までの数で、核（C）をもつZでは0から5までの数で、または核（D）をもつZでは0から6までの数であり；

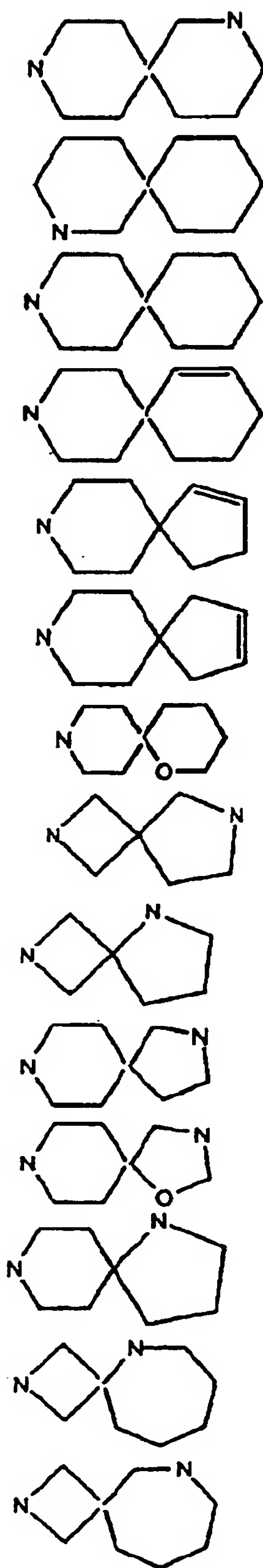
R_0 は同じでも異なってもよく、さらにそれぞれ別個にアルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールアルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、=Oまたは=Sから選ばれる非干渉性置換基であるが、但しただ1つまたは2つの R_{10} は=Oまたは=Sであってもよいということを条件とし；

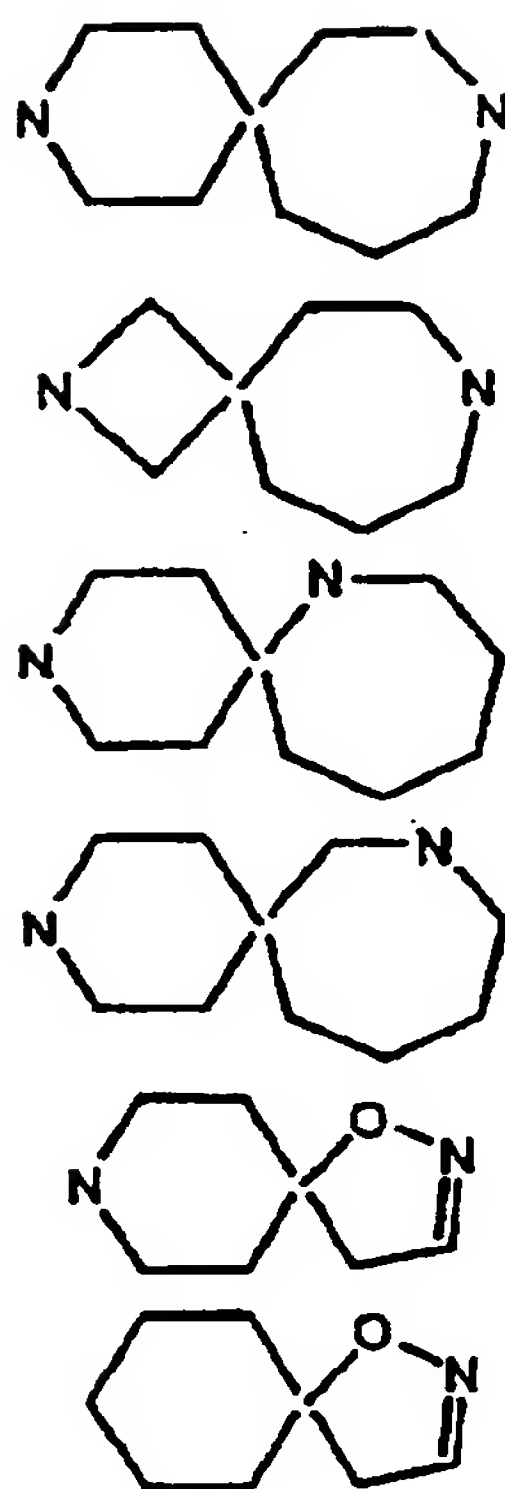
Q、Lおよび R_3 は式Iの化合物について先に定義されたとおりである。

代表的なスピロ環核：

本発明のスピロ環状化合物は、以下の構造式によって表される基から選ばれるスピロ環の核を含む：

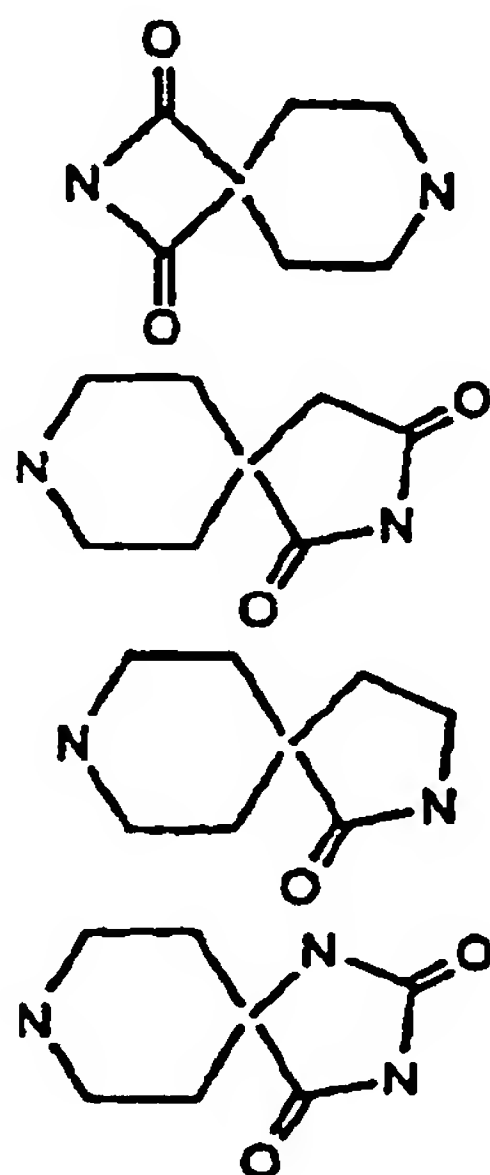


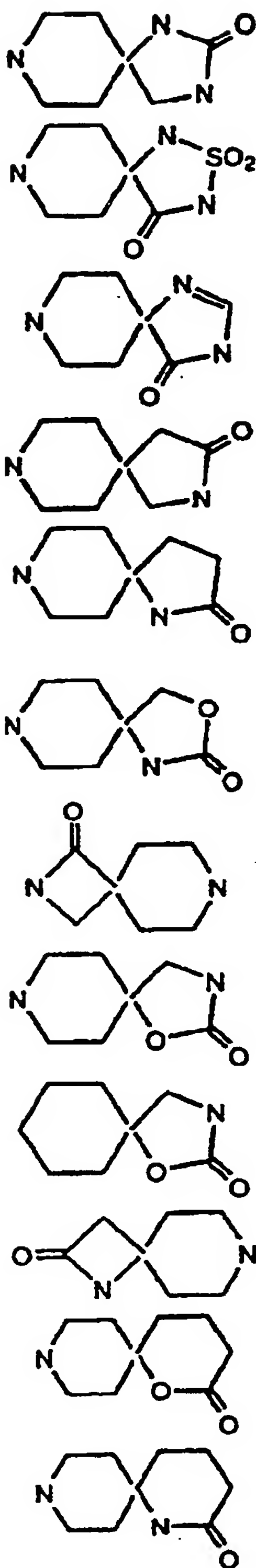


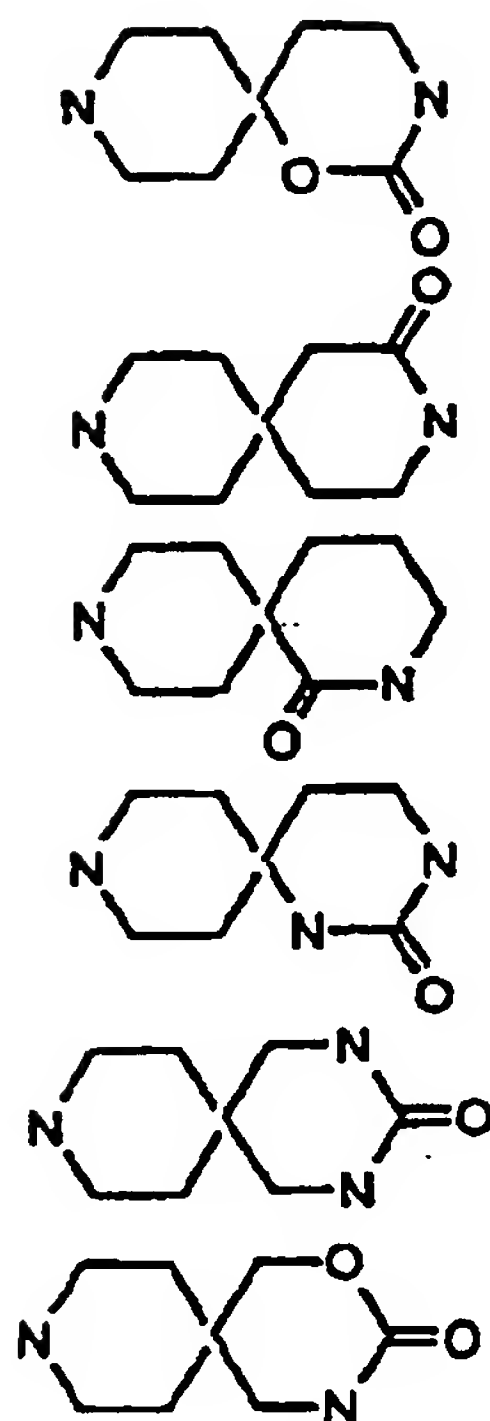


代表的なオキソ置換スピロ環の核は以下のとおりである：

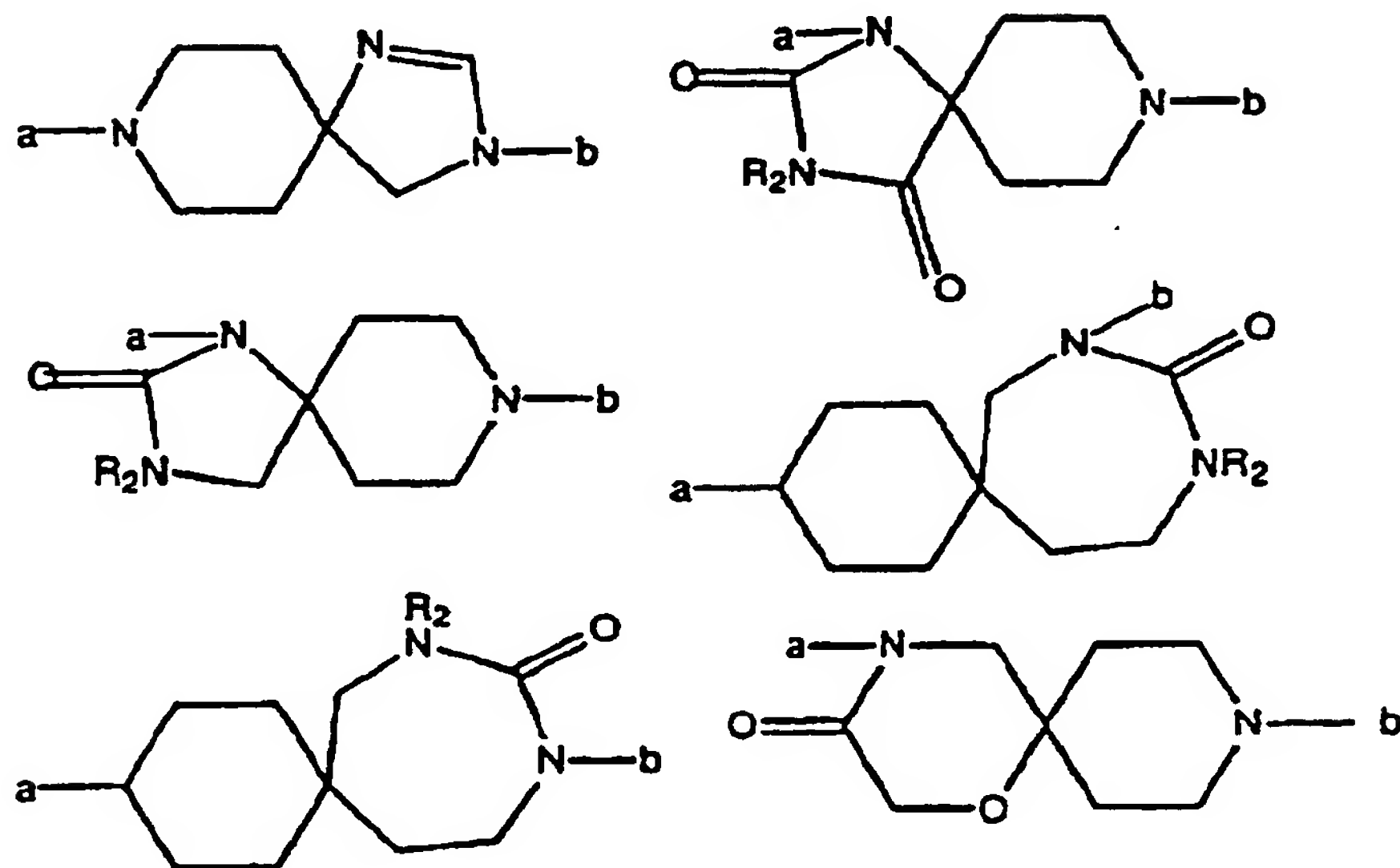
本発明のオキソ置換スピロ環状化合物は、以下の構造式によって表される基から選ばれるスピロ環の核を含む：

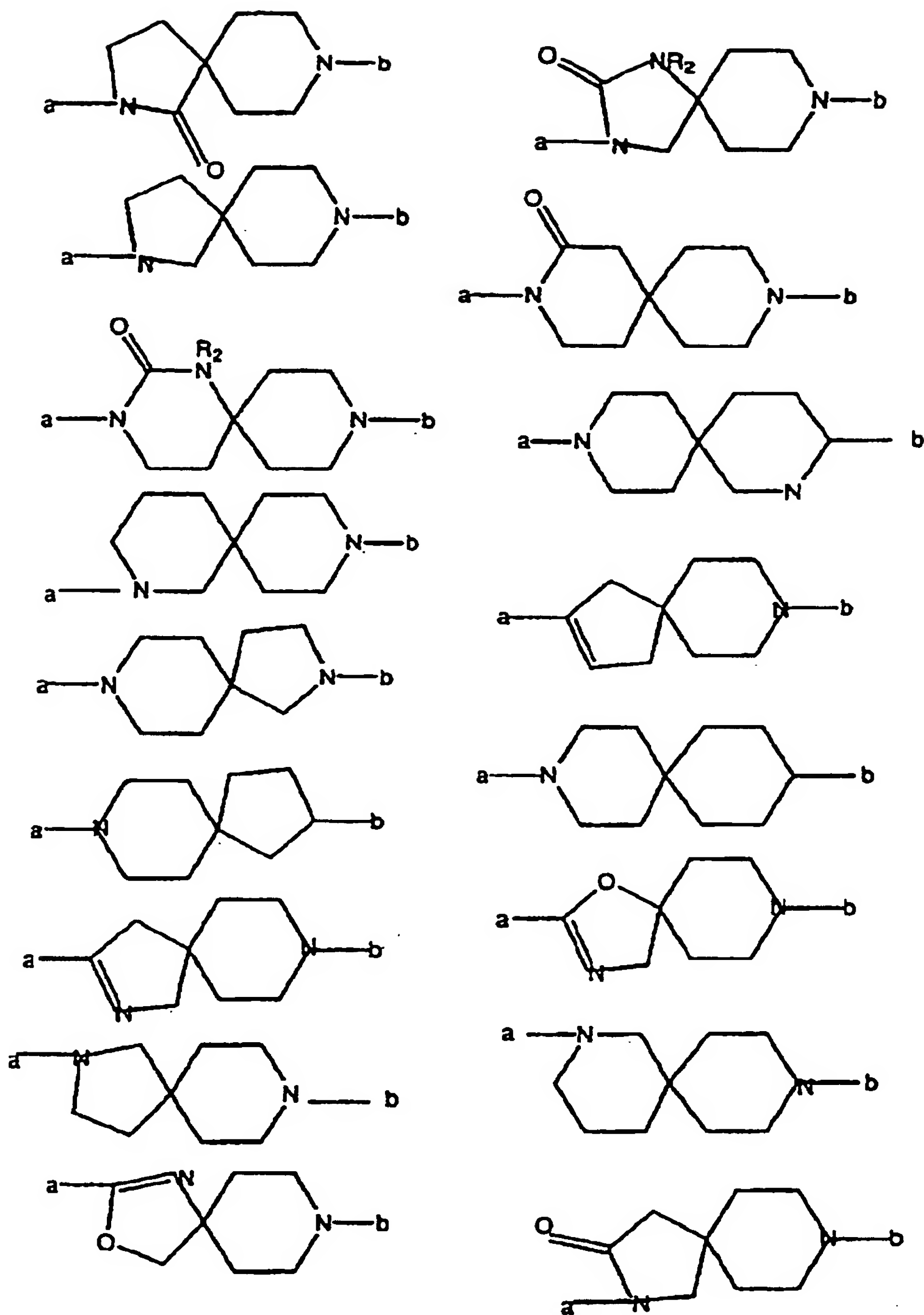


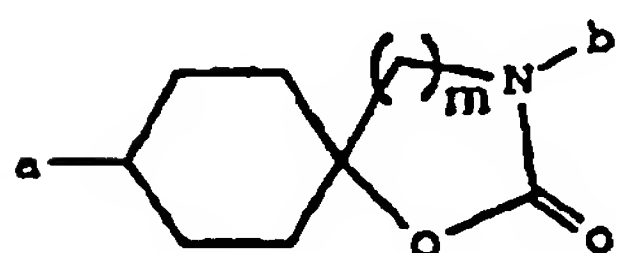
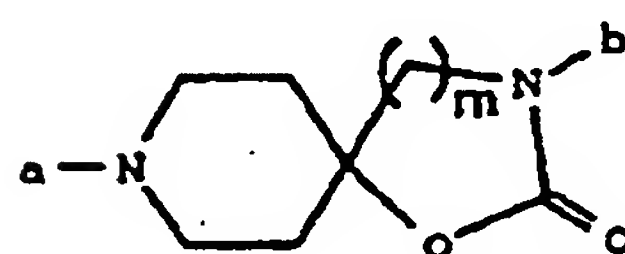
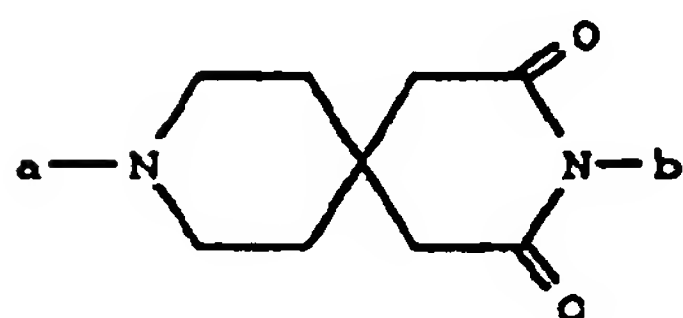
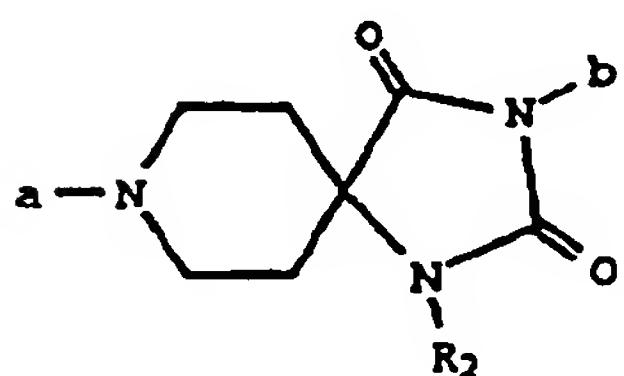
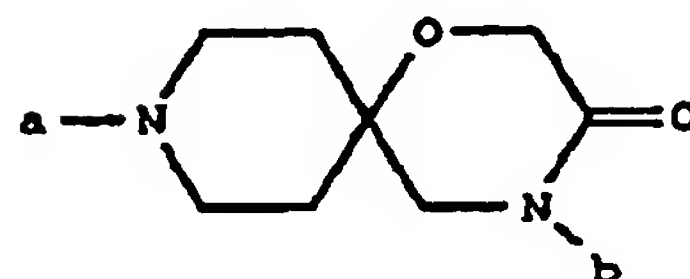
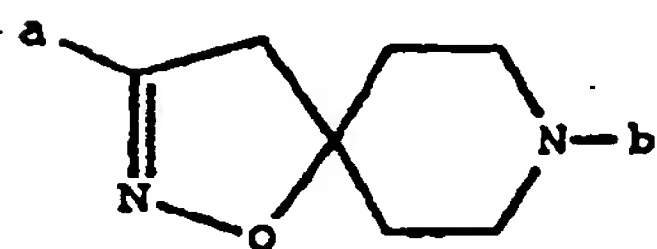
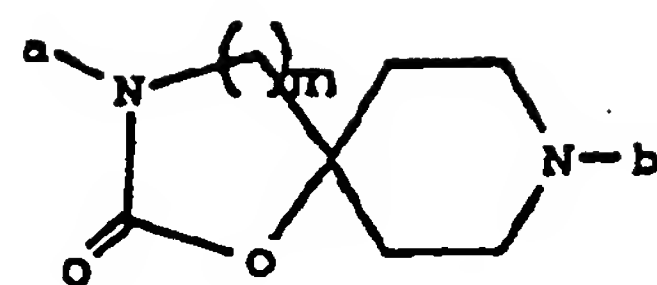




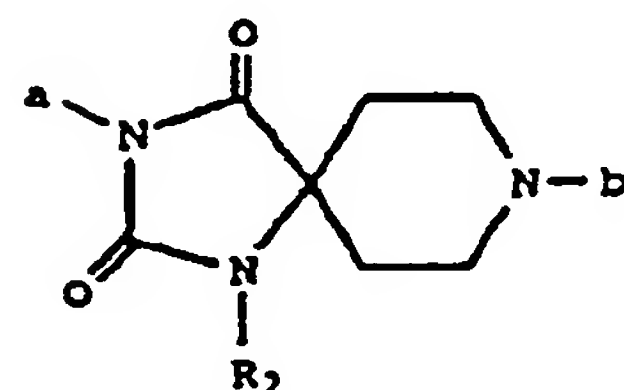
好ましいスピロ環の核は以下の核を含む：





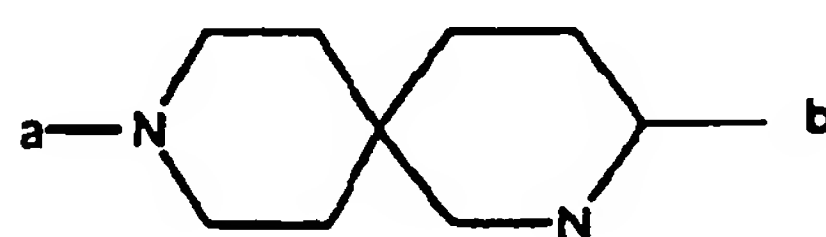
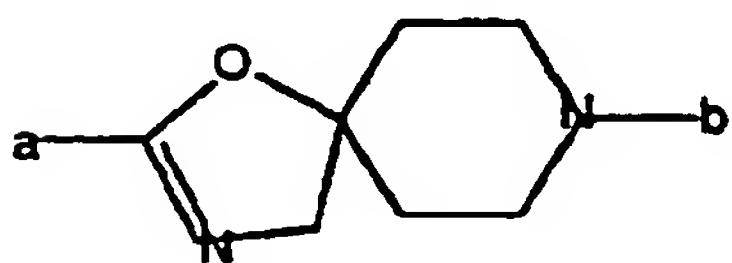
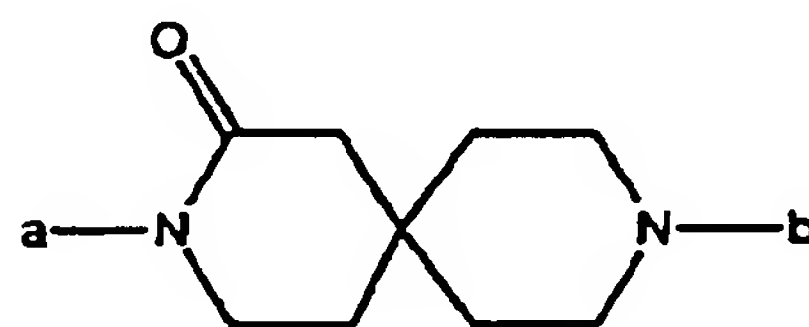
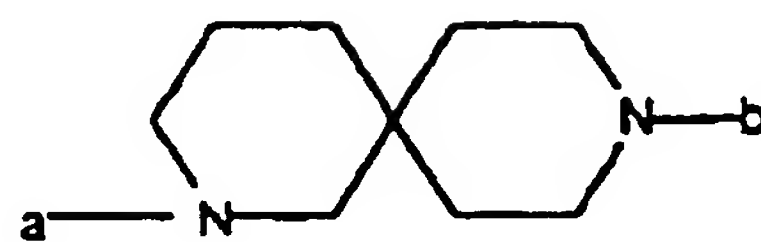
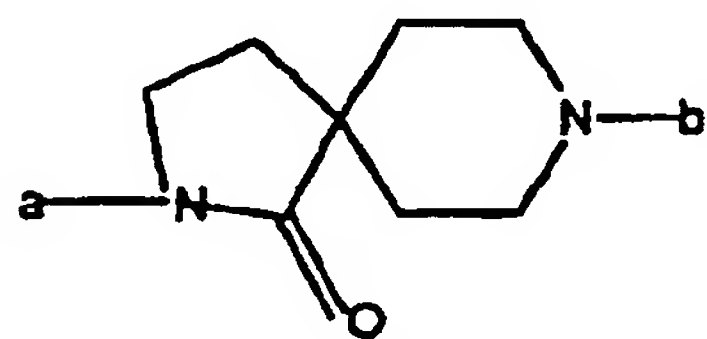


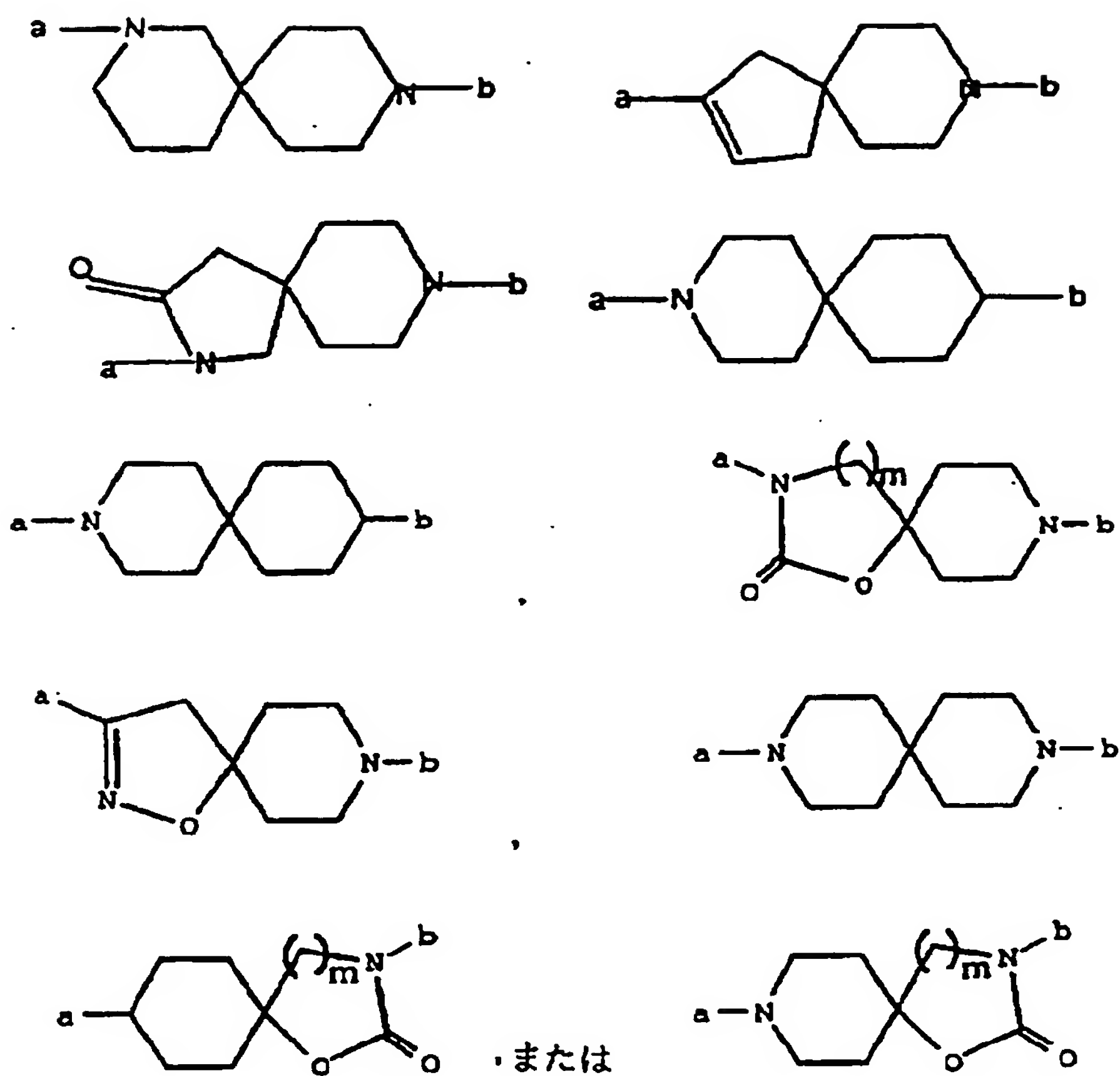
、または



式中、mは1または2である。

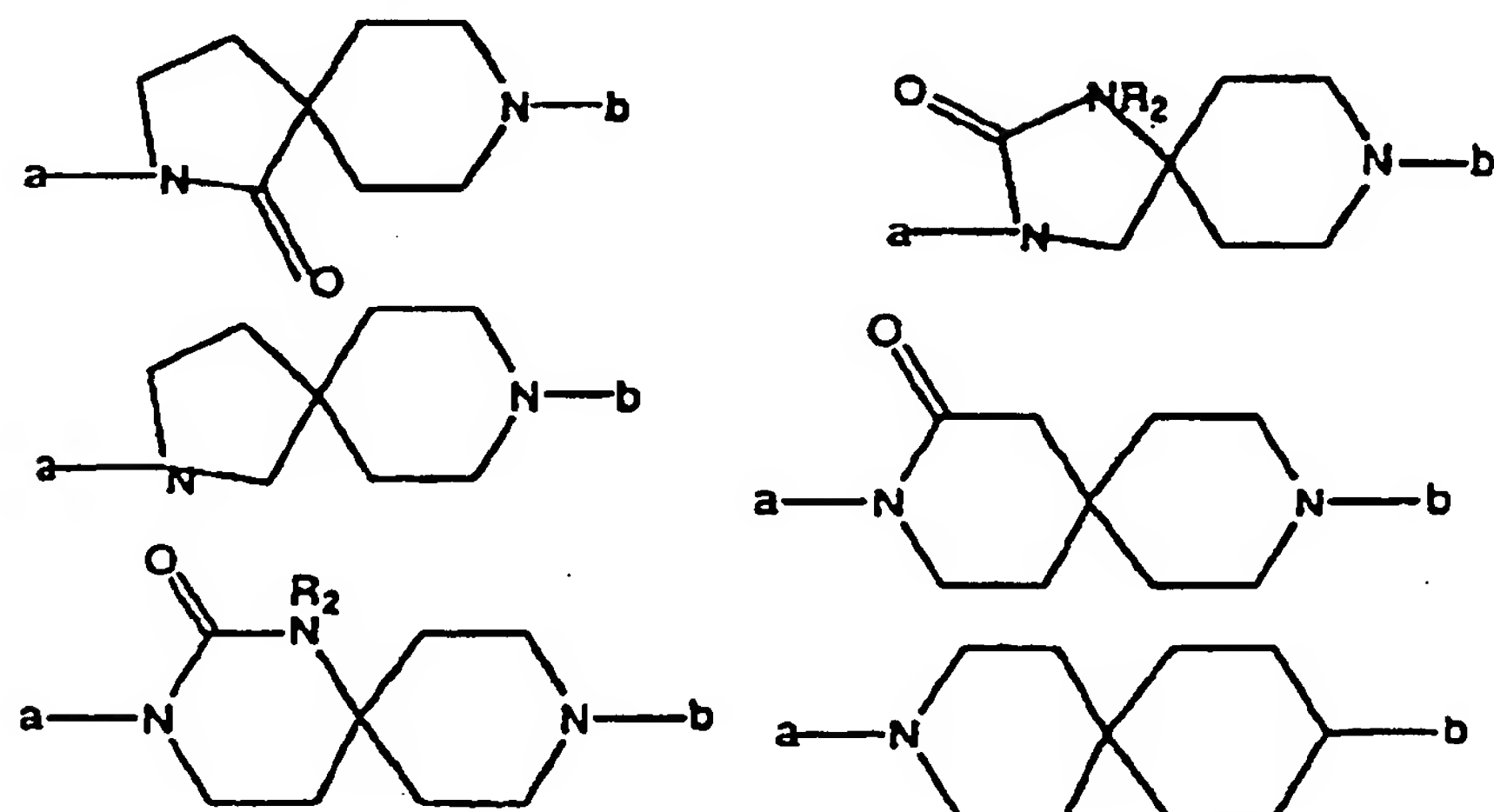
より好ましいスピロ環核の群は以下の基を含む：

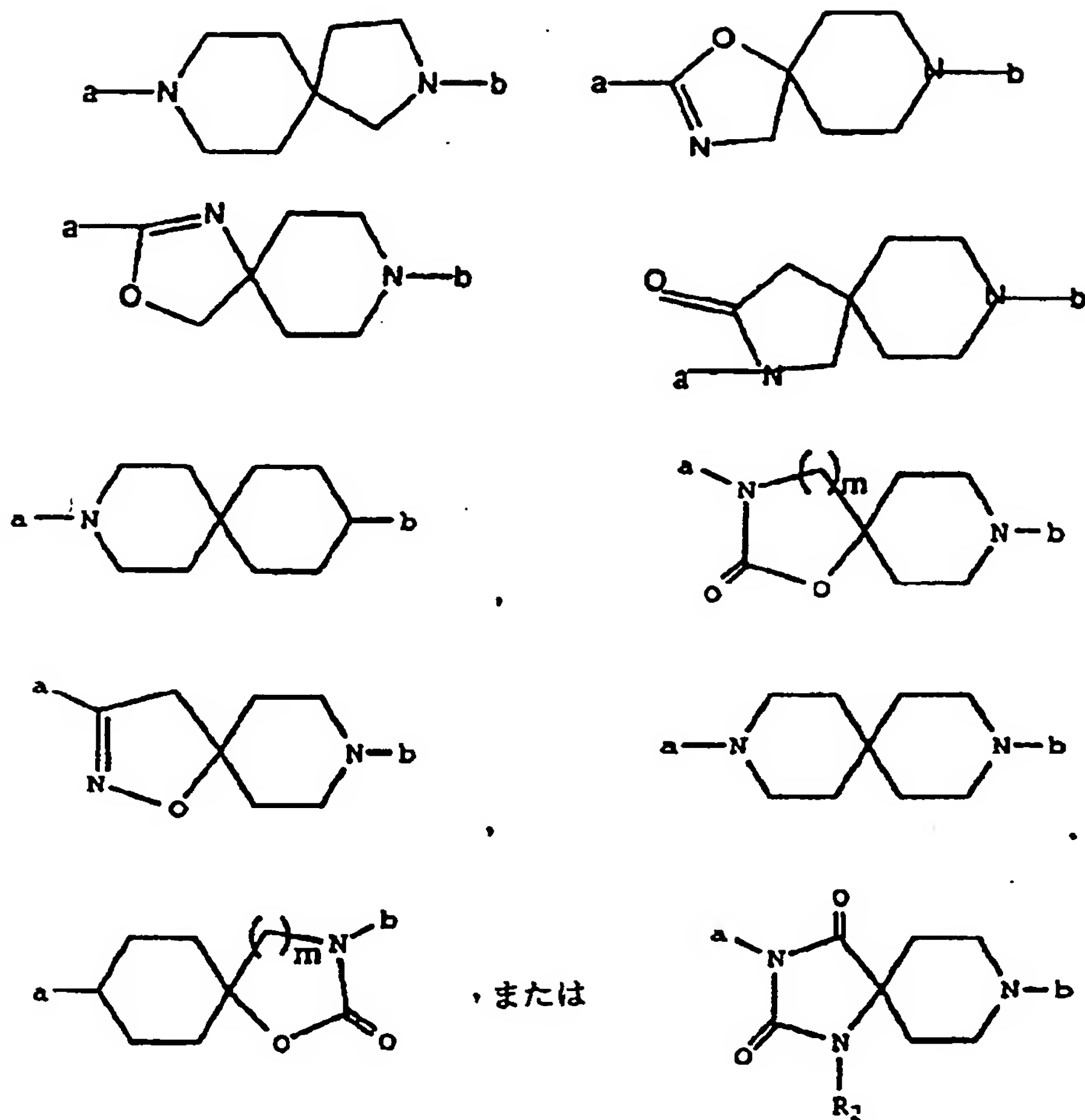




式中、mは1または2である。

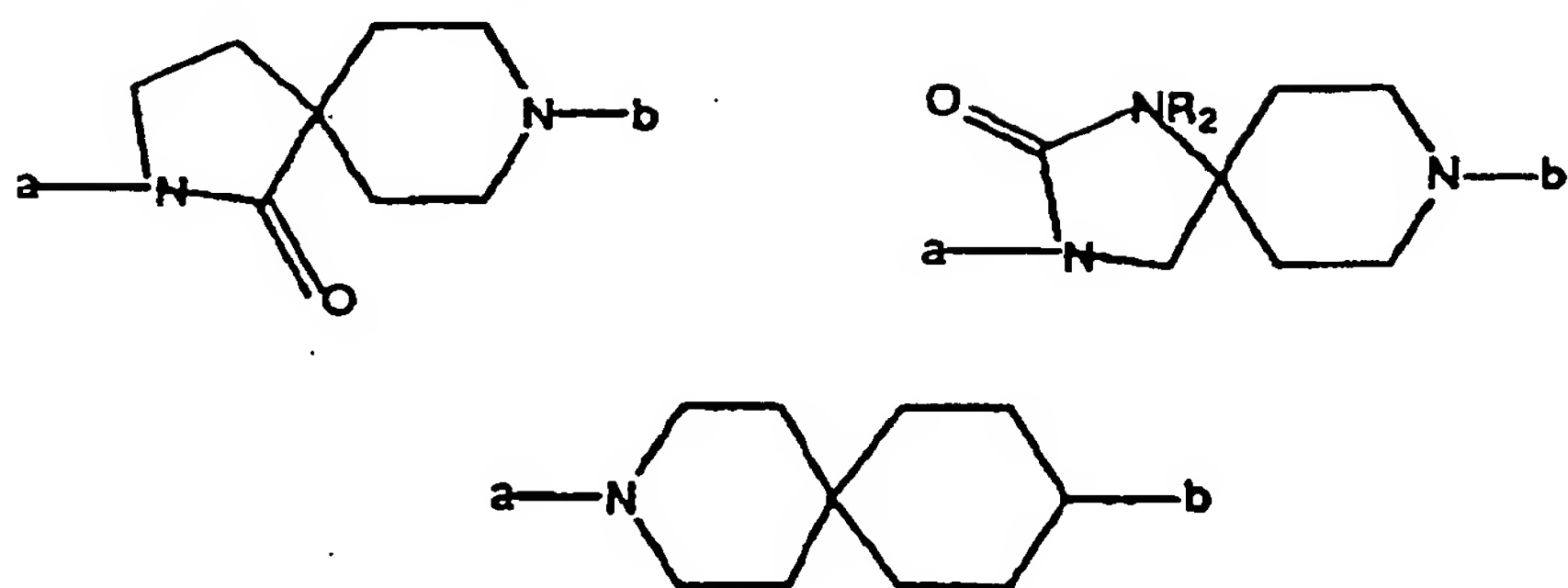
より好ましい核の第二の群は以下のものを含む：

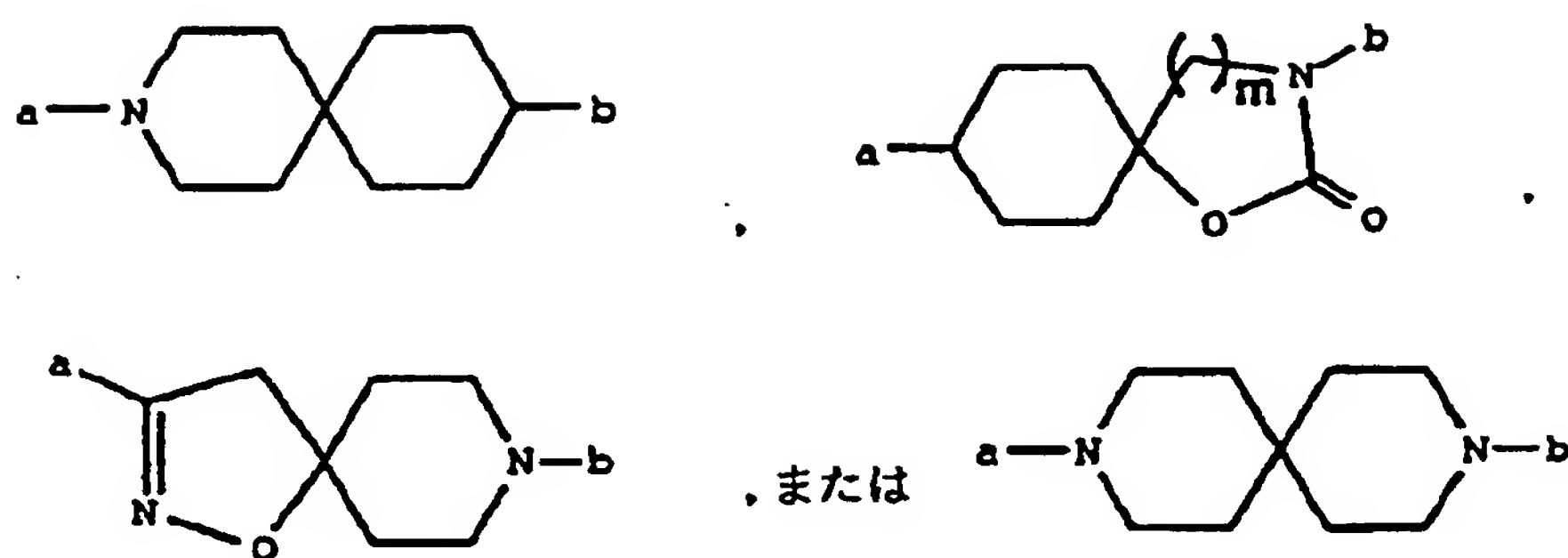




式中、mは1または2である。

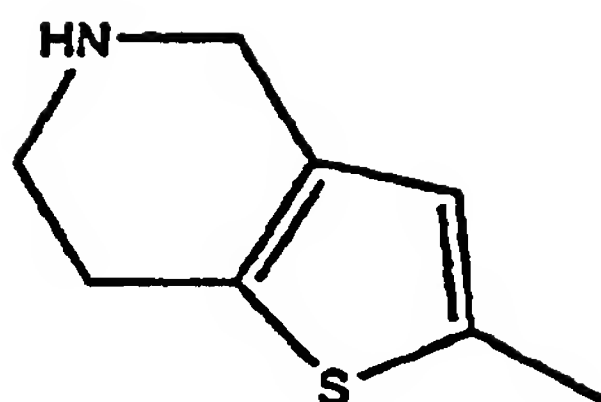
最も好ましいスピロ環の核は以下の核を含む：



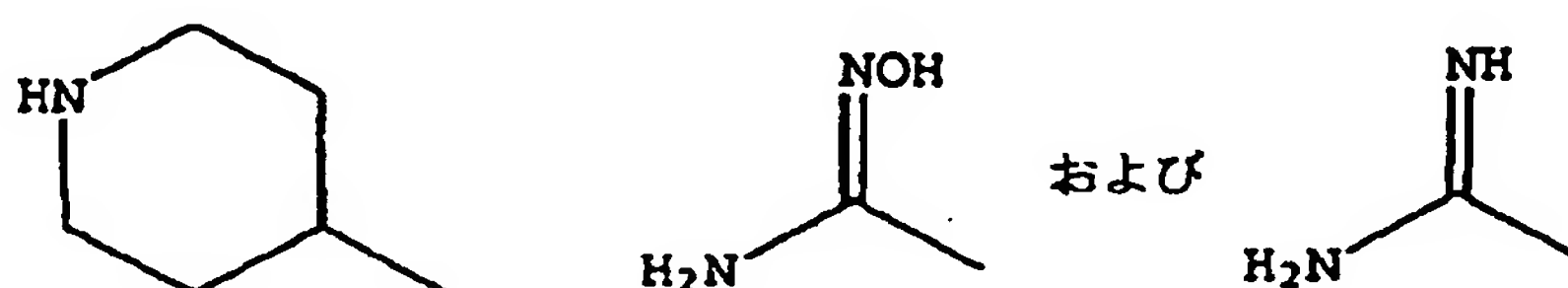


塩基性置換基Q：

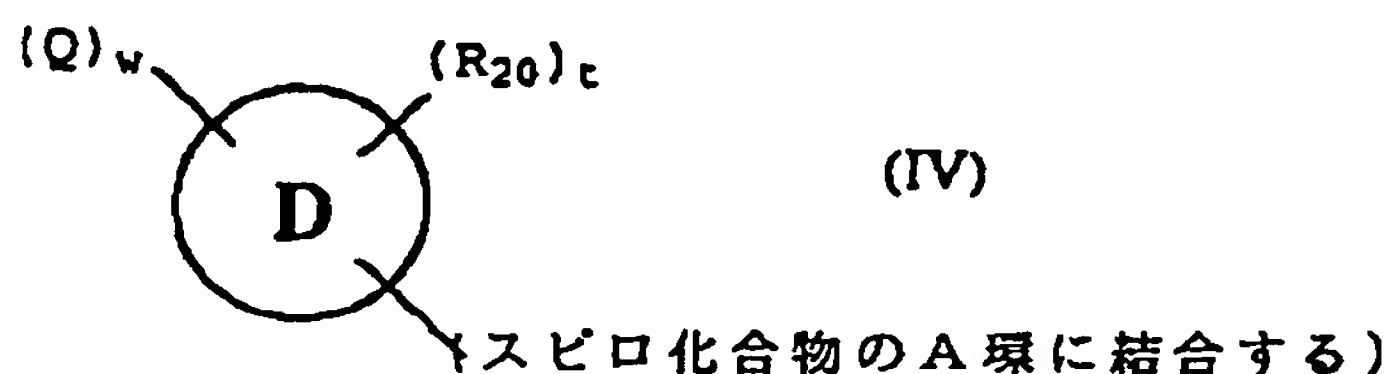
式 (I) および (I I) の置換基Qは塩基性基である。塩基性基は1つまたは2つ以上の塩基性ラジカルを含む。適切な塩基性ラジカルは1つまたは2つ以上の窒素原子を含み、アミノ、イミノ、アミジノ、ヒドロキシアミジノ、N-アルキルアミジン、N, N'-ジアルキルアミジン、N-アリールアミジン、アミノメチレンアミノ、イミノメチルアミノ、グアニジノ、アミノグアニジノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アルキリデンアミノ、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル、アミド、チオアミド、ベンズアミジノ、プテリジニル、4aH-カルボゾリル、カルボゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェナルサジニル、フェノチアジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペリジル、ペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルフォリニル、またはアミノ、イミノ、アミジノ、ヒドロキシアミジノ、アミノメチレンアミノ、イミノメチルアミノ、グアニジノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロシオインドール、アルキリデンアミノ基もしくは以下の式で表される基で置換された先行する基が含まれる。



好ましい塩基性ラジカルは、アミノ、ピペリジル、グアニジノ、ヒドロキシアミジノおよびアミジノから選ばれる。最も好ましい塩基性ラジカルは、以下の式で表されるアミジノ、ヒドロキシアミジノおよびピペリジルである：



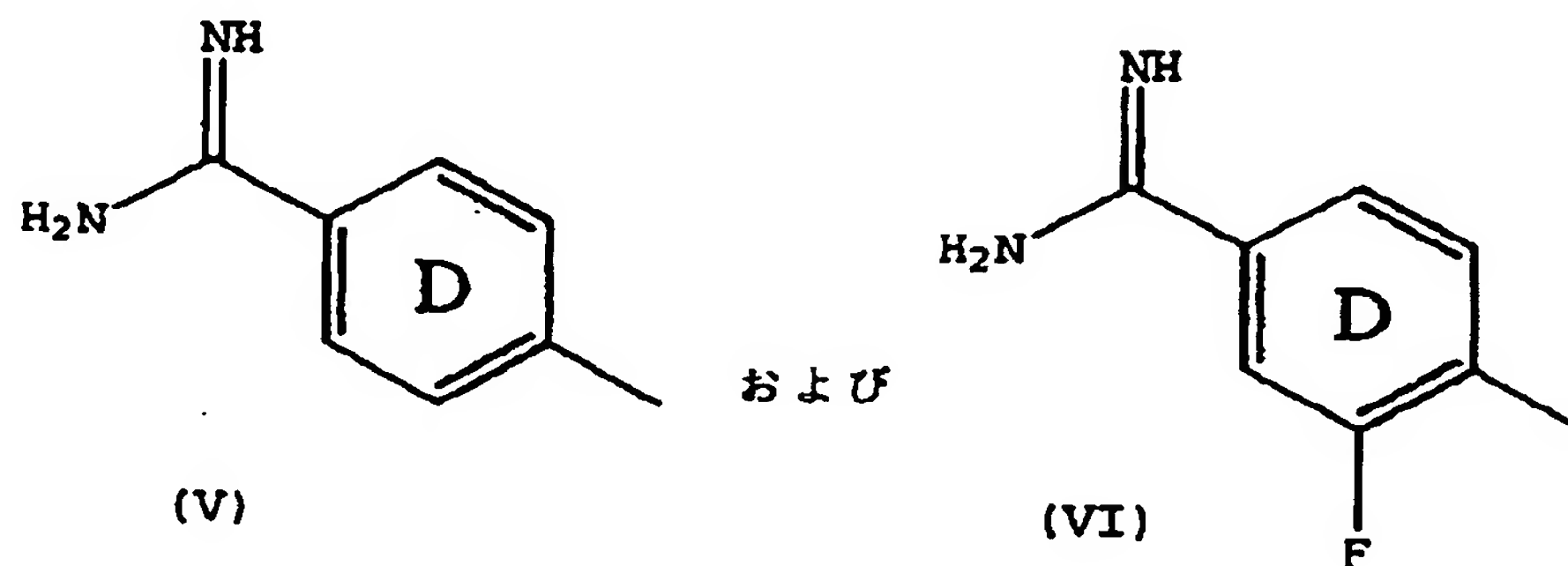
塩基性基およびリンカー、 $Q-(L)_z-$ は、下記の式 I V に示すように環状環上に塩基性ラジカルの付属物の形態を有することができる。式 (I V) の環の D はまた置換基 R_{20} を有することができるが、これらは、塩素、フッ素または非干渉性有機ラジカルから選ばれる。フッ素が D 環上の置換基として好ましい。 R_{20} の置換基の数は t で、ここで t は 0 から D 環の不飽和結合の数までである。塩基性ラジカルは、下記の式 (I V) に示した態様で D 環に結合する：



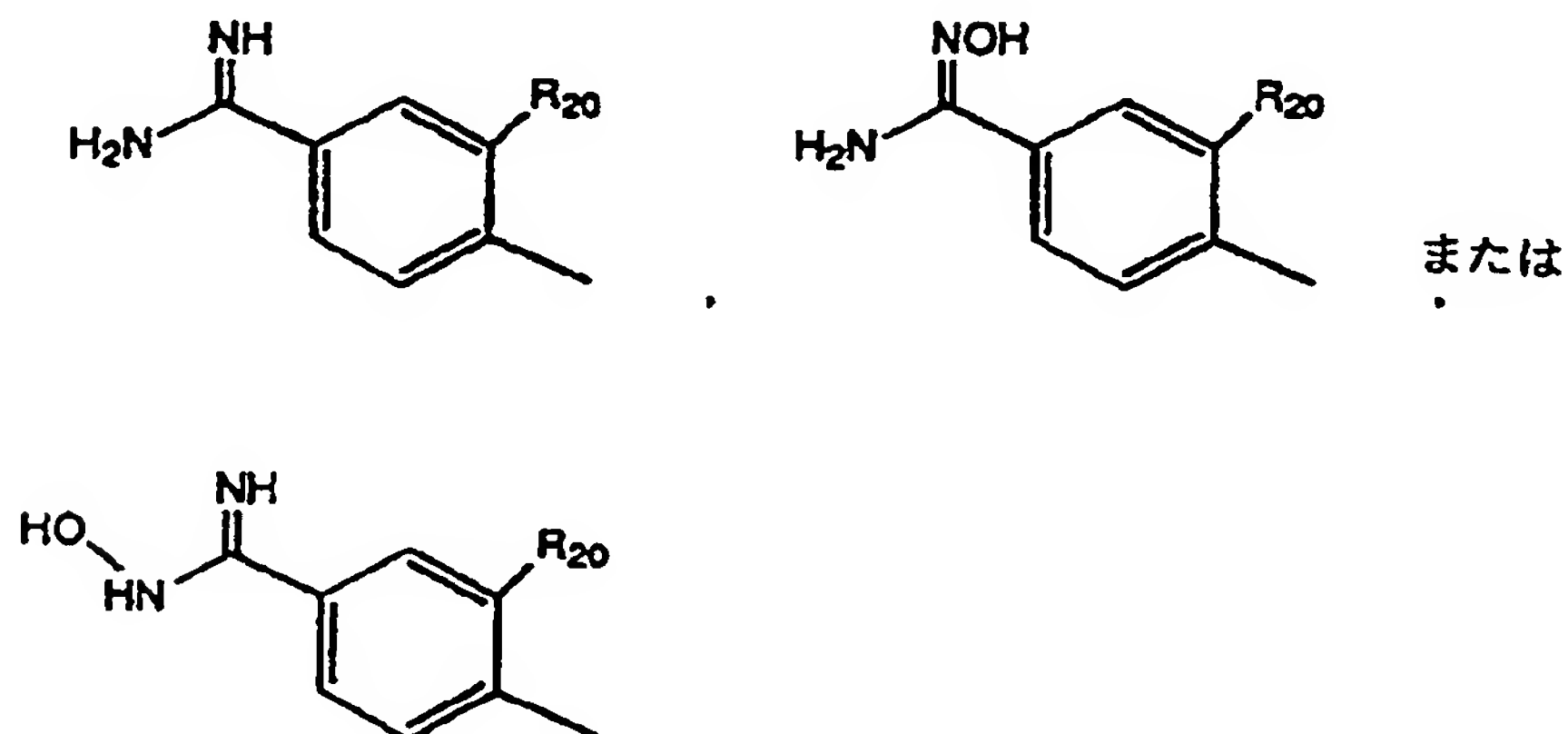
適切な D 環は、ベンゼン、シクロヘプタジエン、シクロヘプタトリエン、シクロヘプタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプテン、シクロオクタジエン、シクロオクタン、シクロオクタテトラエン、シクロオクテン、シクロペンタン、シクロペンテン、イミダゾール、イソオキサゾール、モルフォリン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、1H-テトラゾール、チアゾリジン、チア

ゾール、チオピラン、1, 3, 5-トリアジン、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジオキサン、ジオキセピン、ジオキサラン、フラン、オキサケイン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、チオフェンおよびテトラヒドロチオフェンから成る群から選ばれる核で形成される。

式 (I V) の実例種は、下記の式 (V) および (VI) に示すようにベンゼン環に結合させた塩基性ラジカルである：



好ましい塩基性基には以下の基が含まれる：



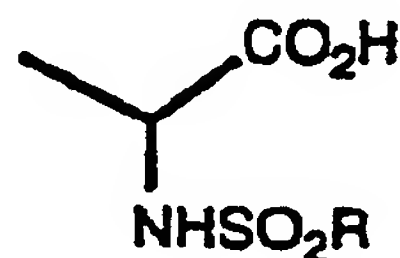
式中、 R_{20} は水素またはハロゲンである。

酸性置換基 R_3 ：

式 (I) または (I I) の置換基 R_3 は酸性基である。酸性基は1つまたは2つ以上の酸性ラジカルを含む。適切な酸性ラジカルは1つまたは2つ以上のプロトン供与体を含み、例えばスルホン酸、テトラゾール、ホスホン酸、カルボン酸

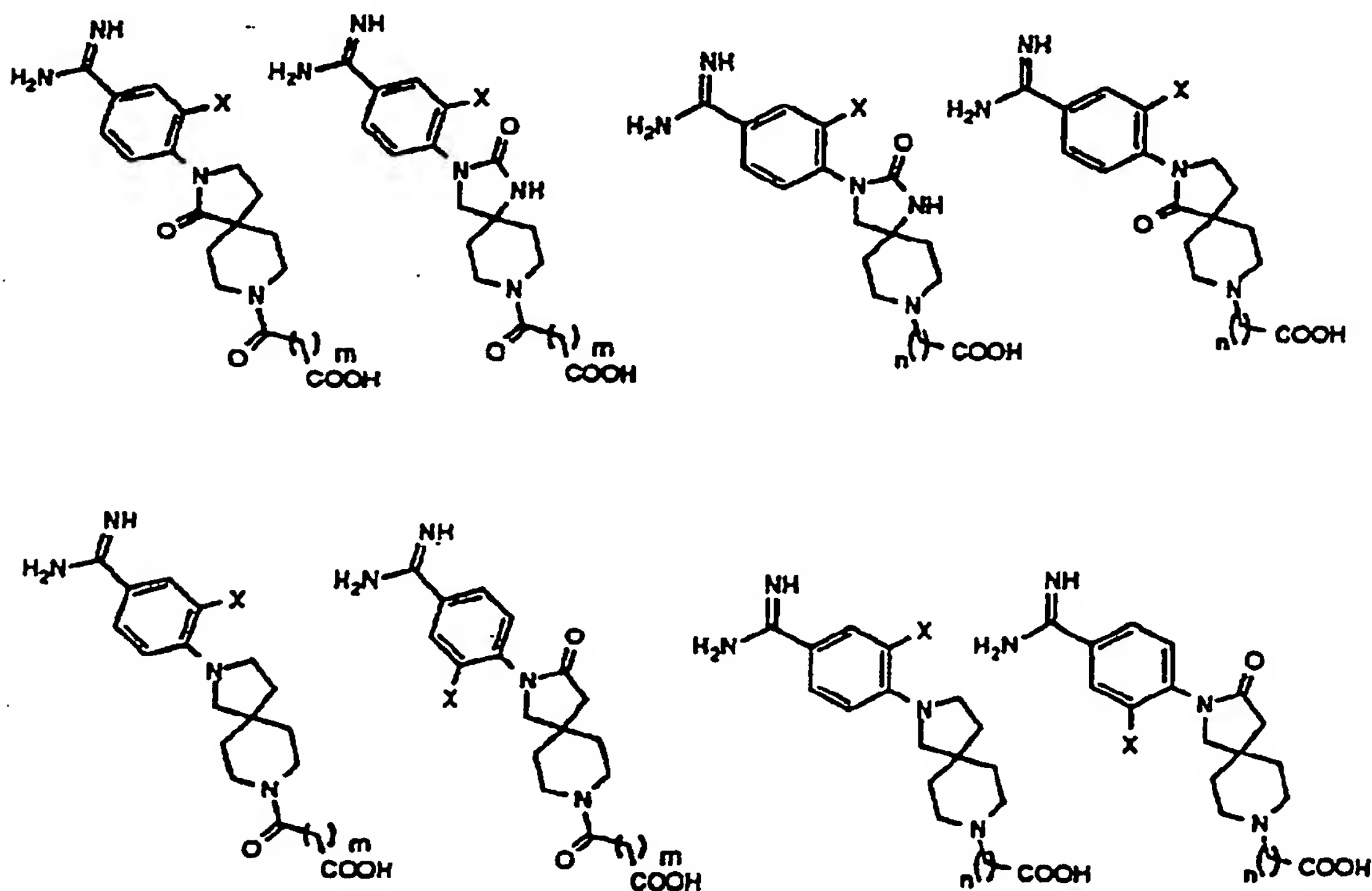
などの基が含まれる。酸性ラジカルは、アリール基ね例えばフェニルもしくは置

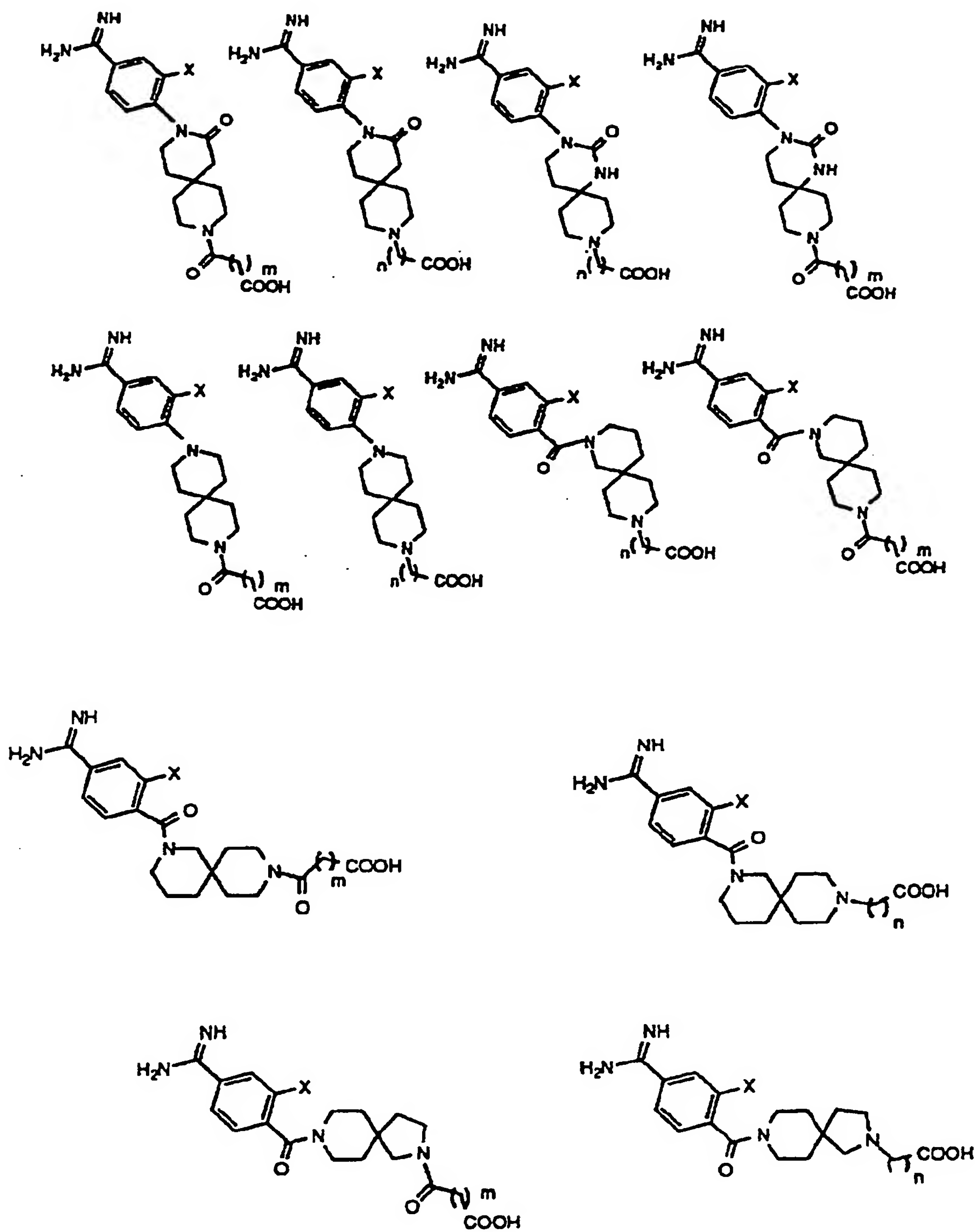
換フェニルに結合していてもよく、またはアルキル鎖、例えばメチレンに結合していてもよい。これらの基はまた、異種原子、例えばS、OまたはNを有するアルキル鎖およびアミド (CONH) またはカルボニル (CO) 基を介してスピロ環の核に結合していてもよい。酸性置換基はまた、以下の式の α -スルホンアミドカルボン酸基を含むことができる：

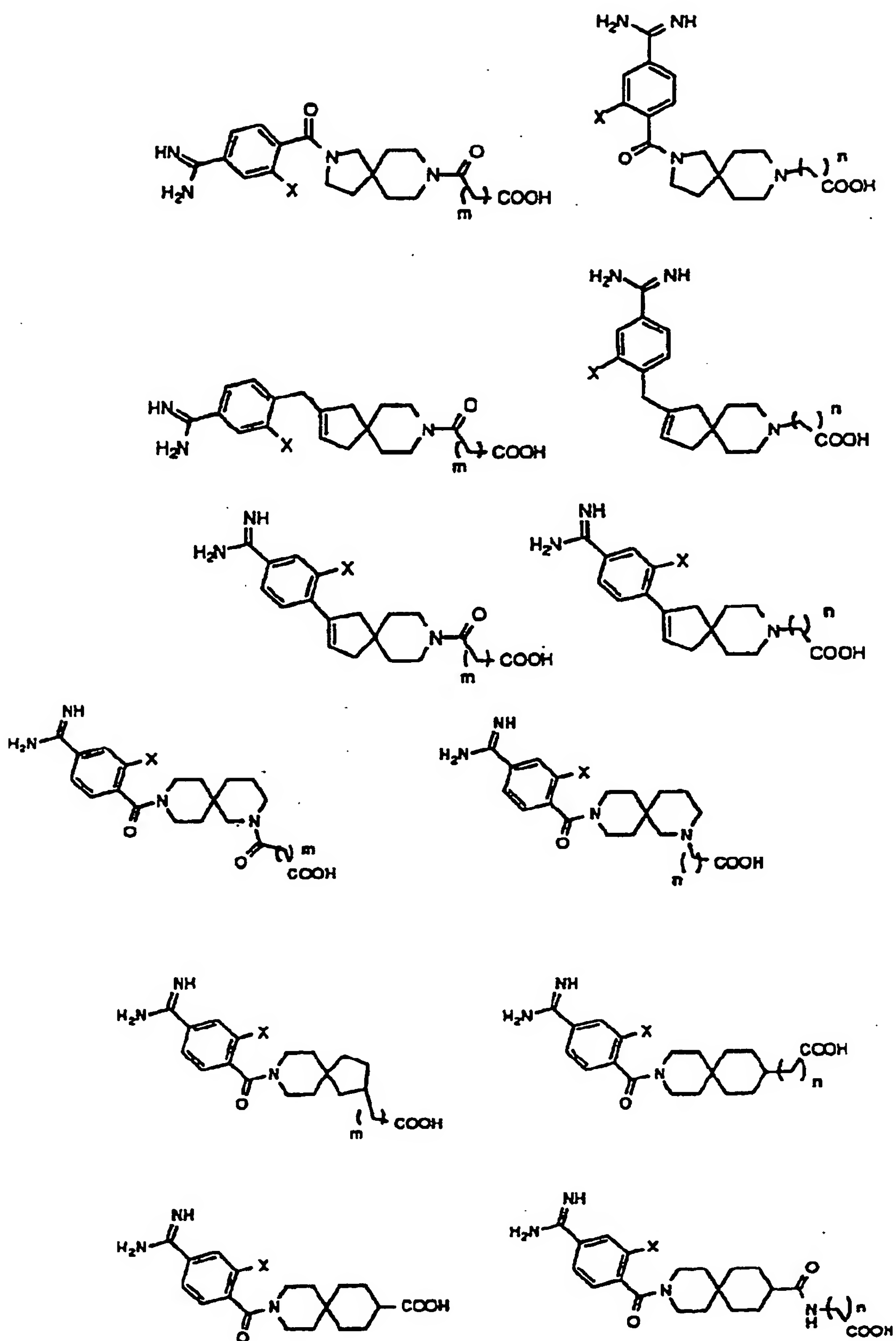


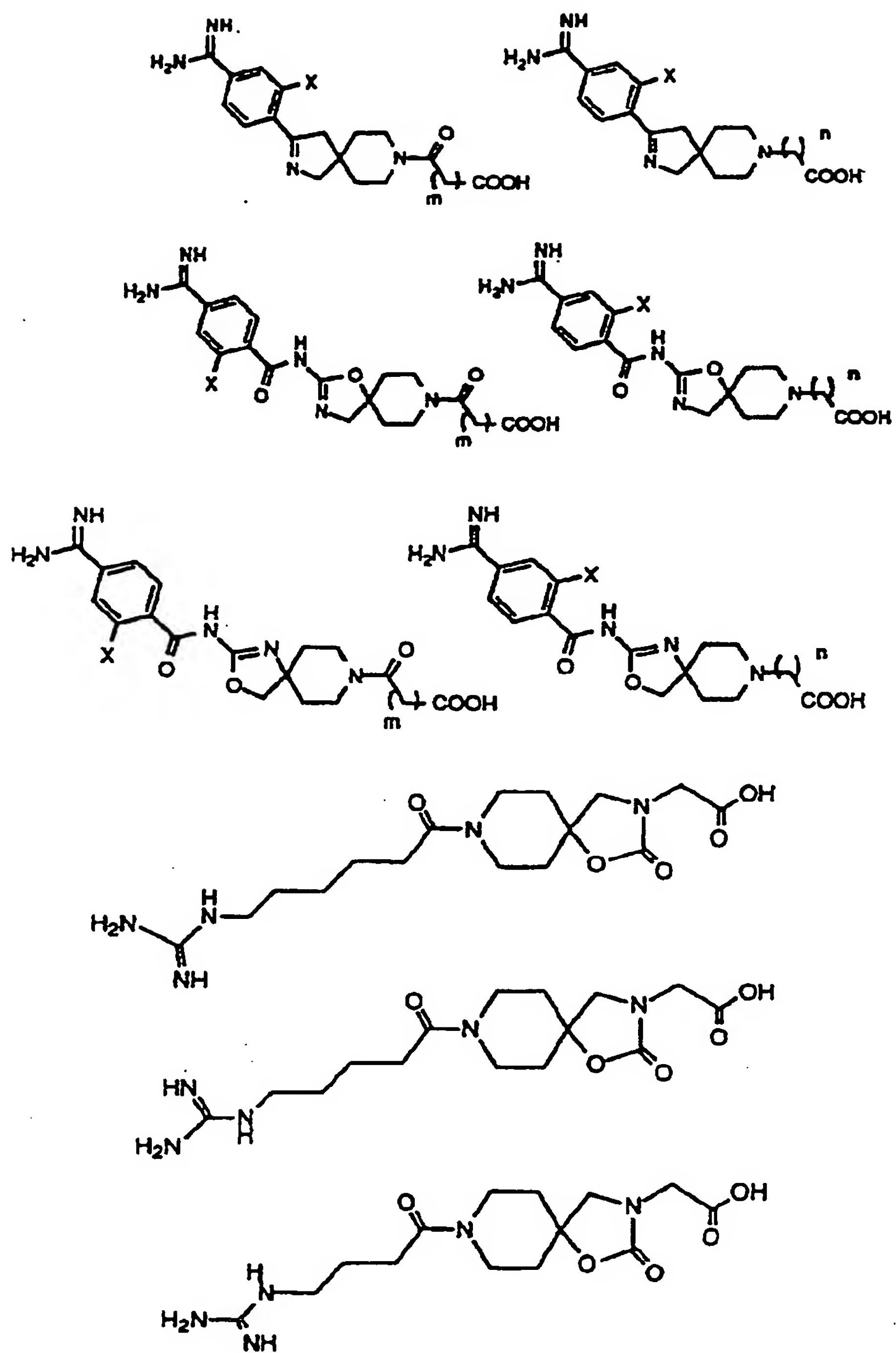
好ましいスピロ化合物は以下のとおりである：

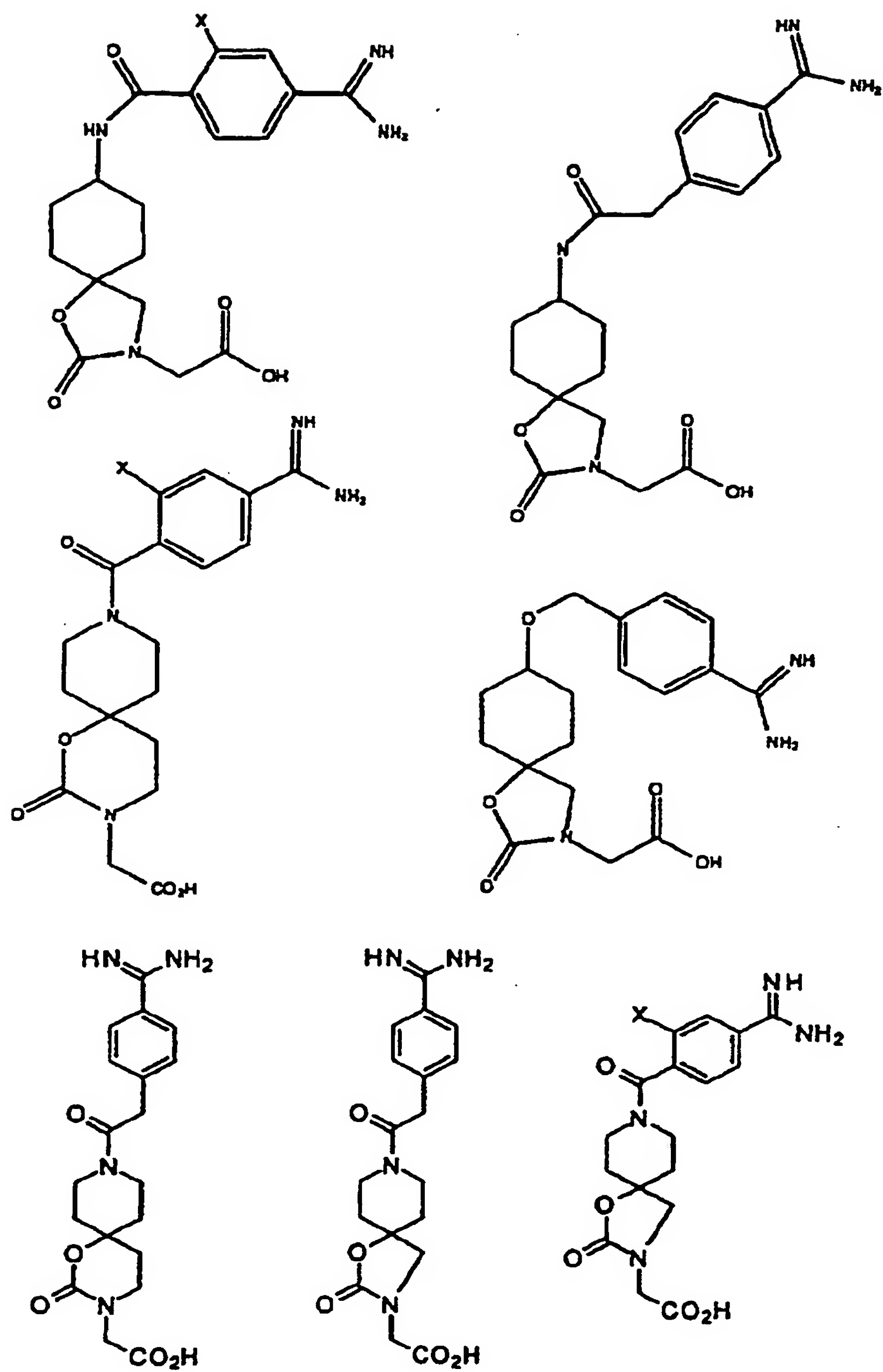
式 I の好ましいスピロ環状化合物のサブセットで、これは本発明の好ましい化合物である式 I I の化合物は、以下の化合物、それらの医薬的に許容できる塩、溶媒化合物およびプロドラッグ誘導体を含み、以下のとおりである：

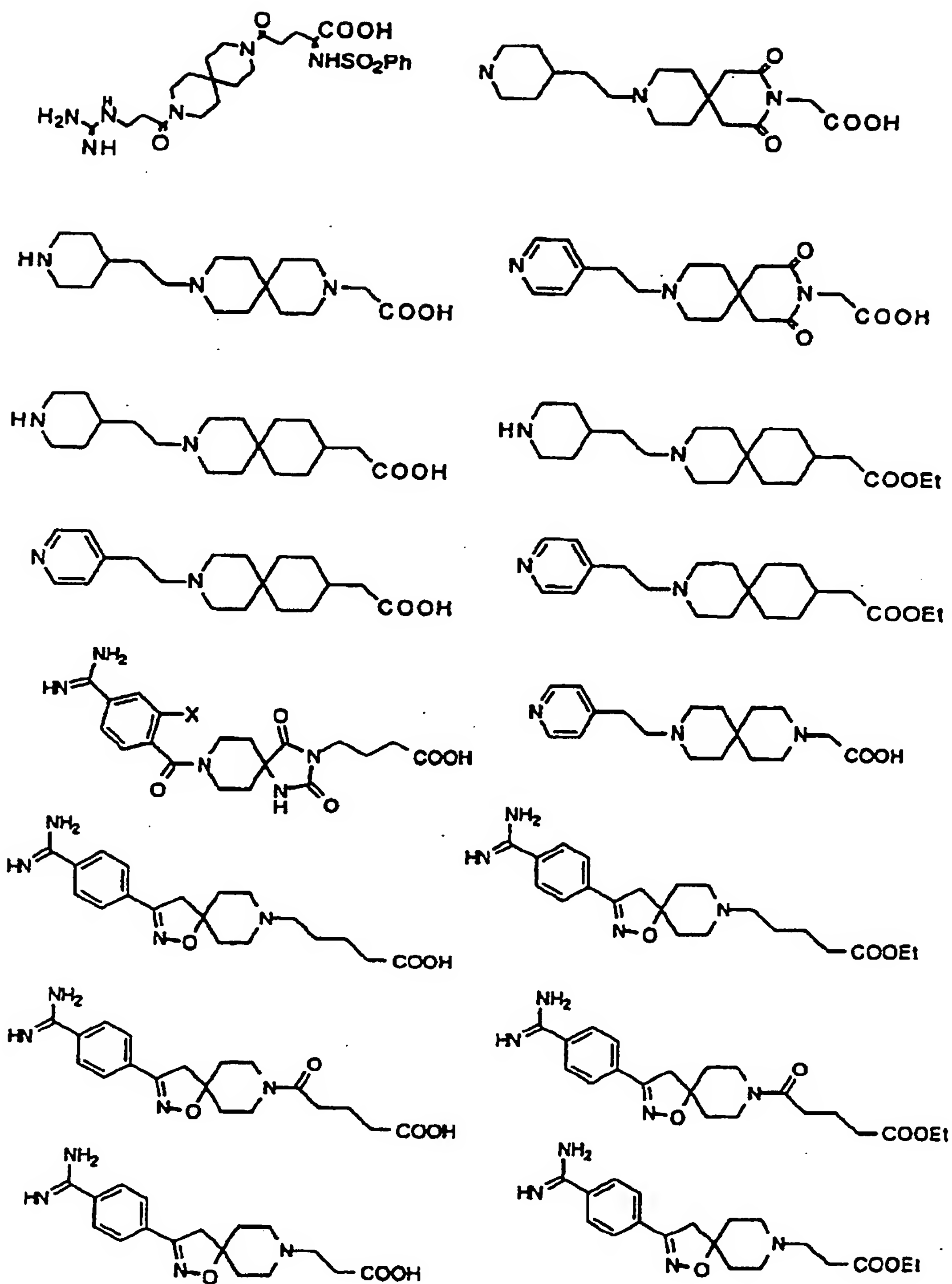


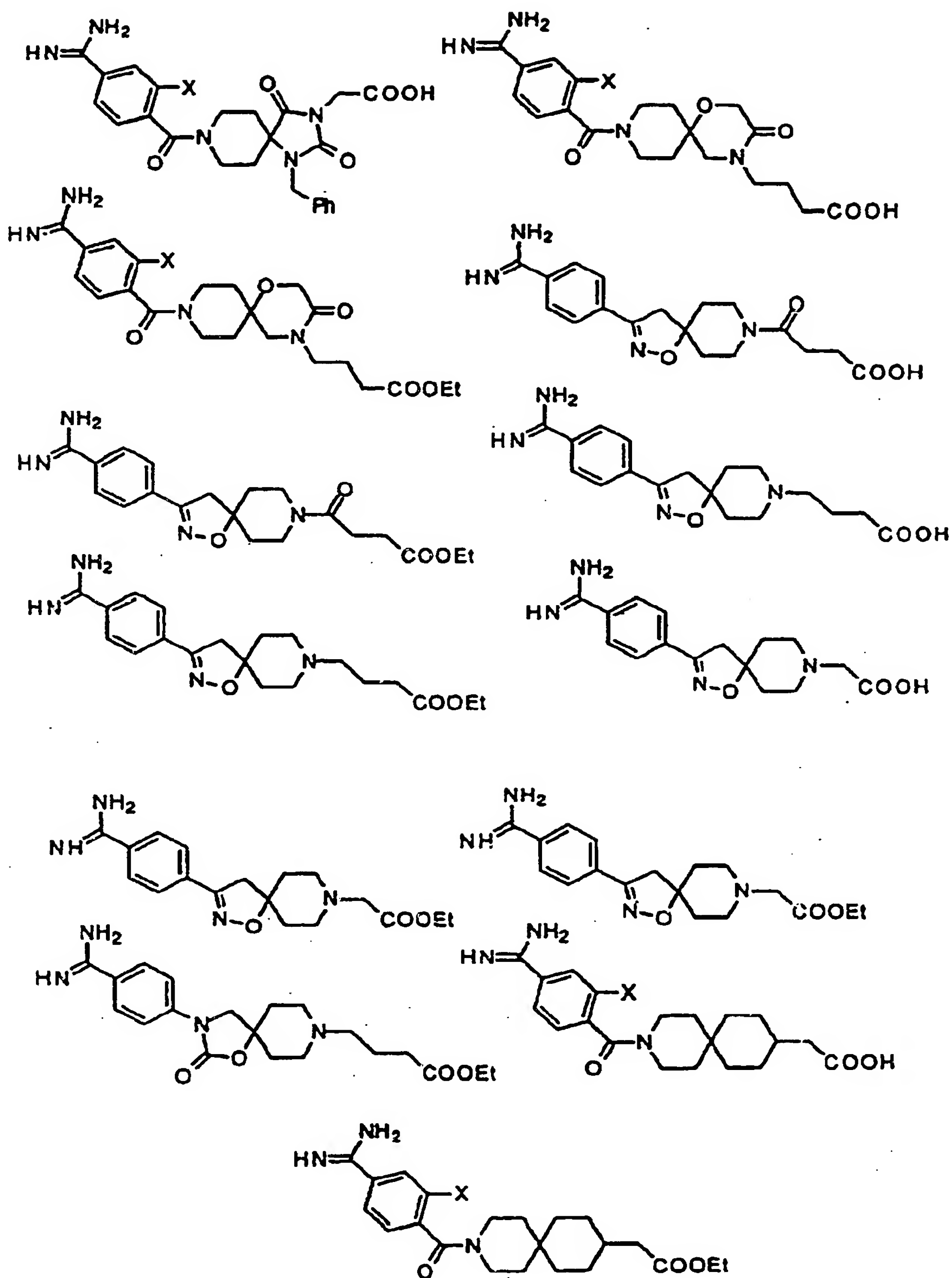






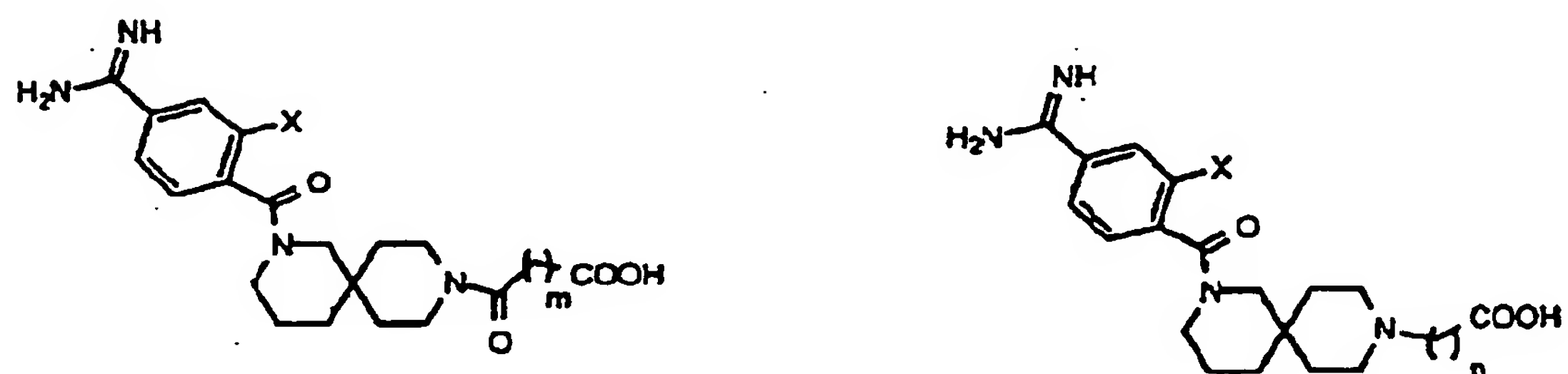
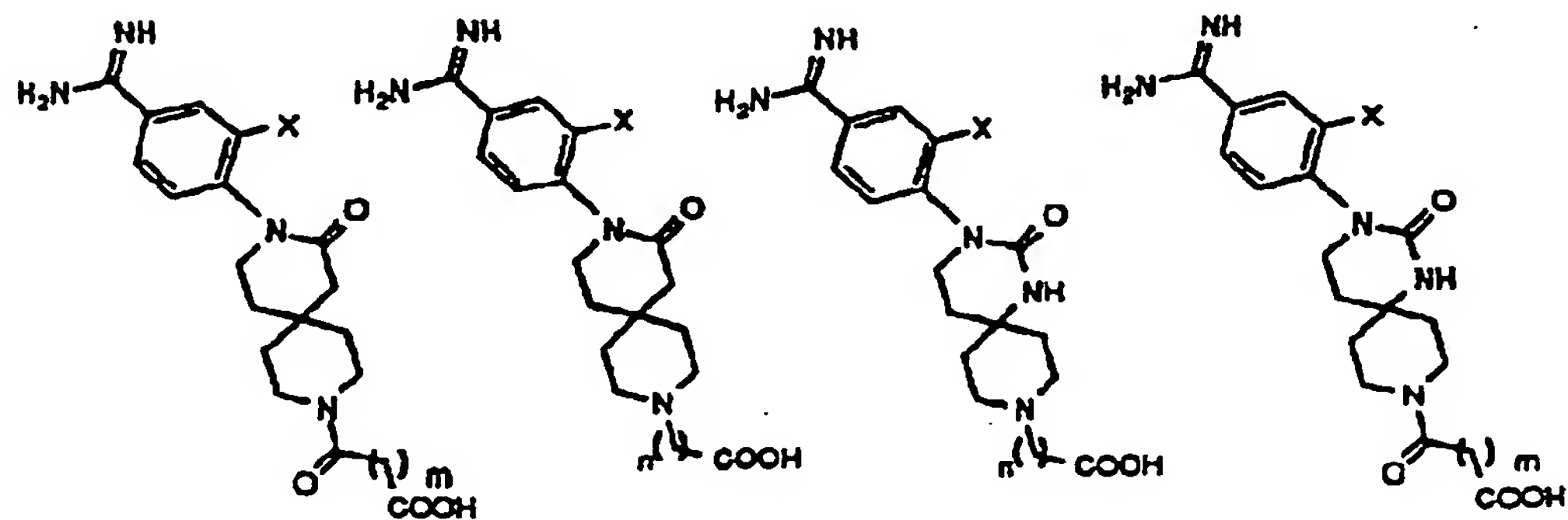
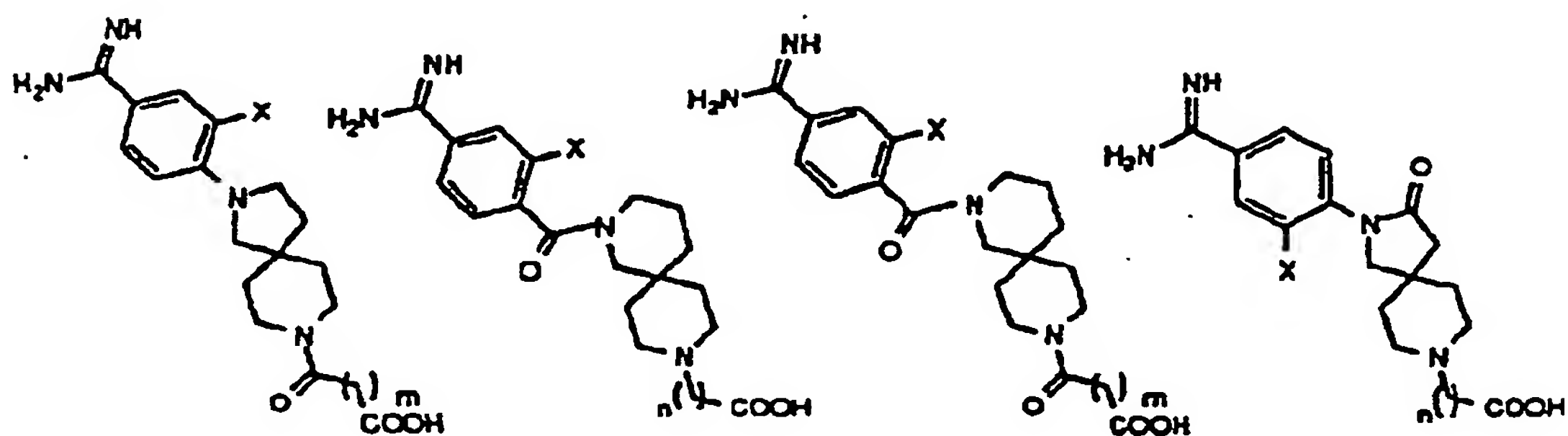
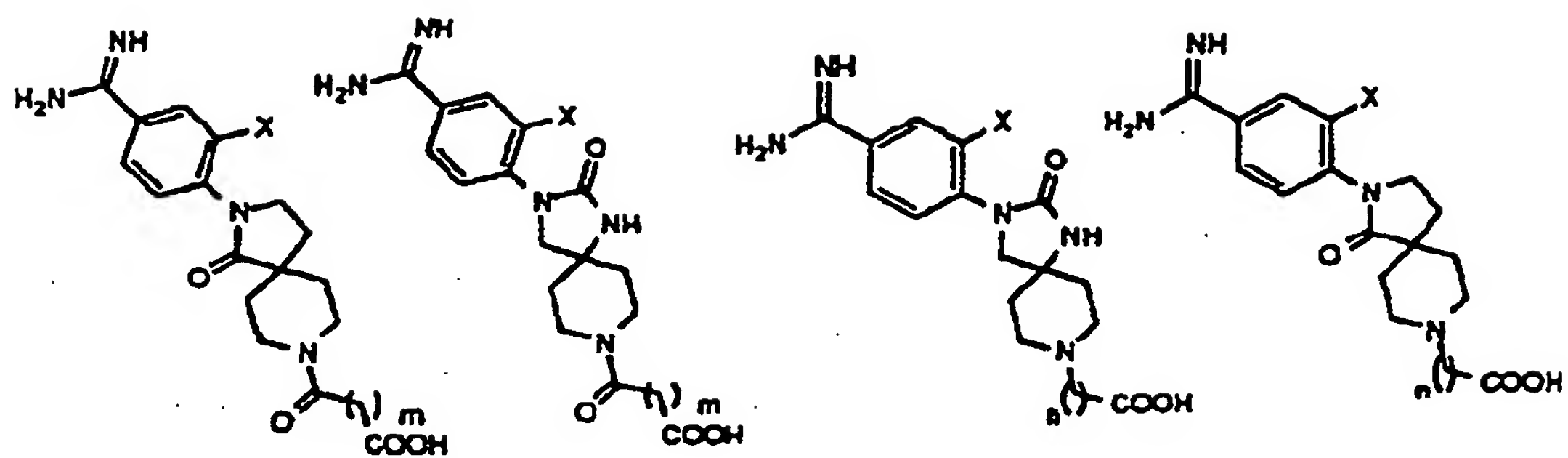


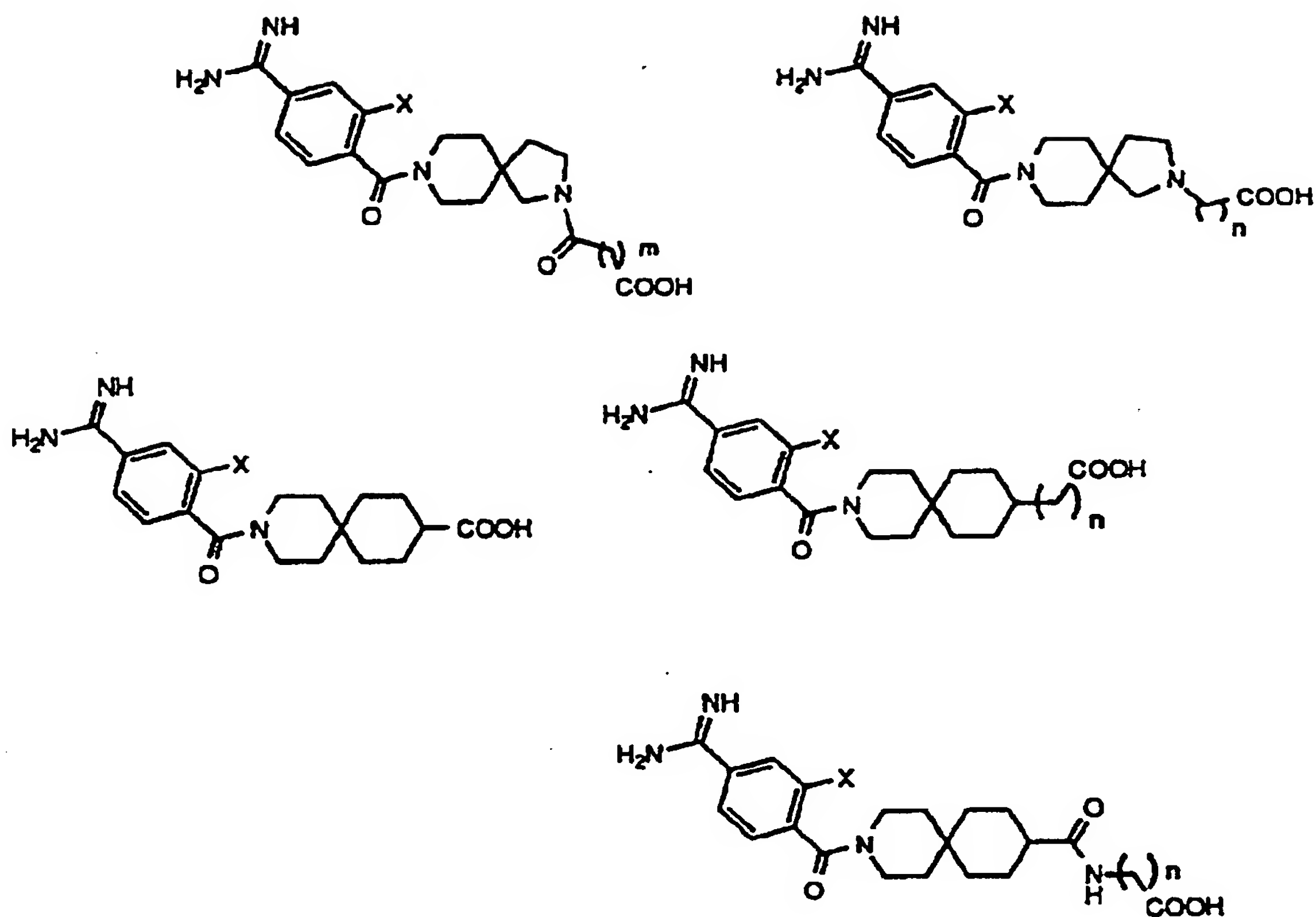




式中、XはFまたはHで、mは0から4で、nは1から4である。

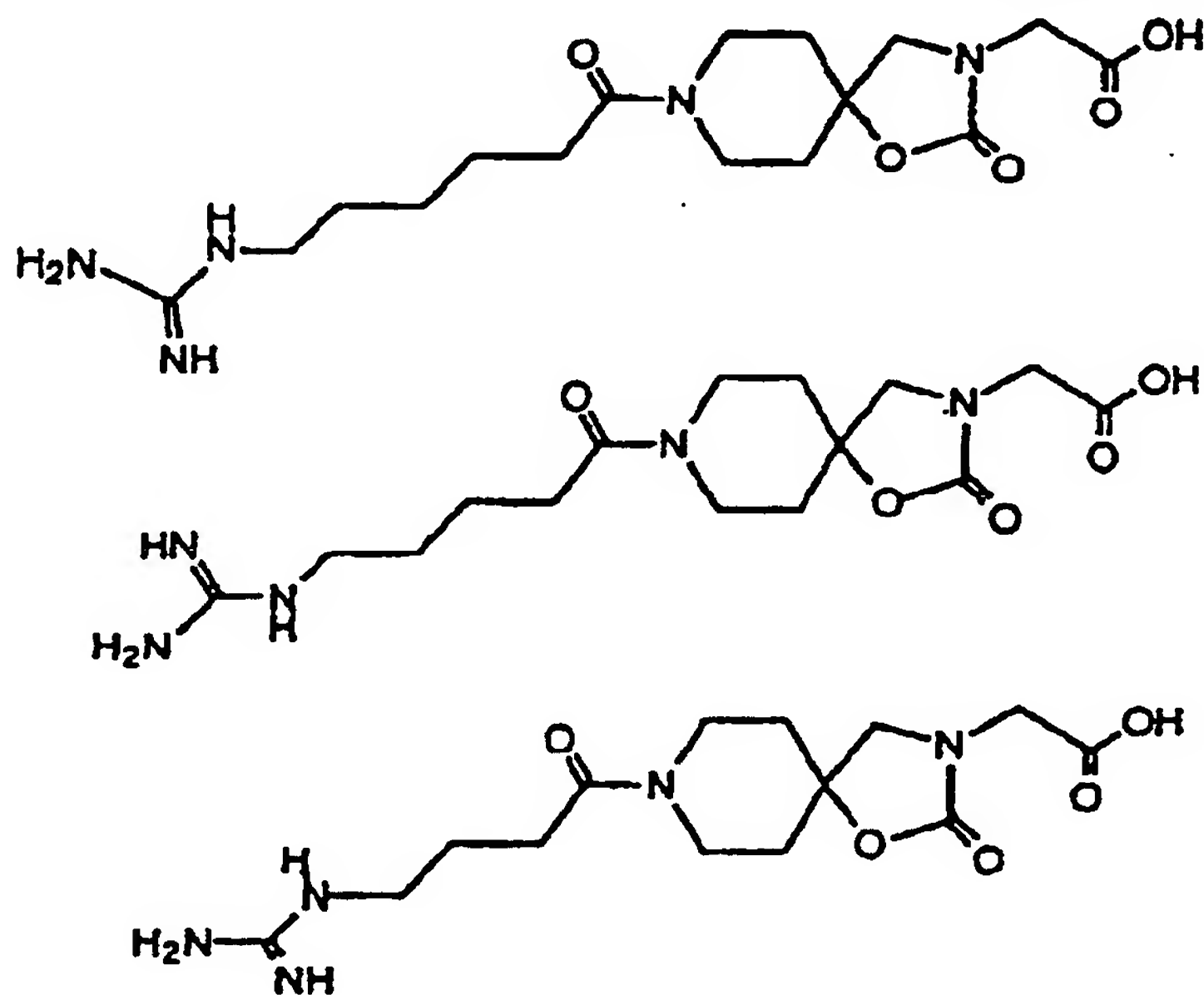
式Iのスピロ環状化合物のより好ましいサブセットには、以下の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒化合物およびプロドラッグ誘導体が含まれる：

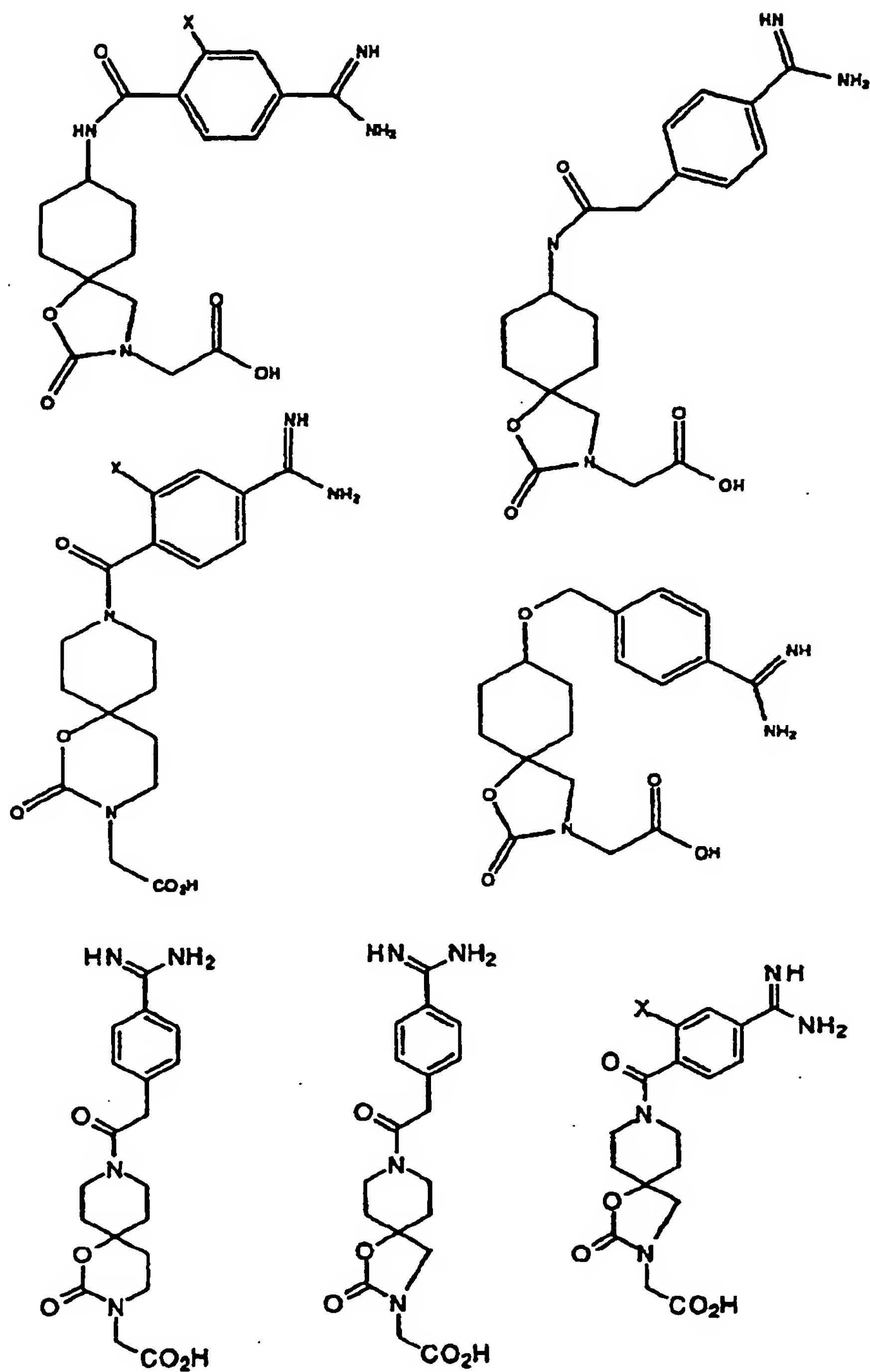


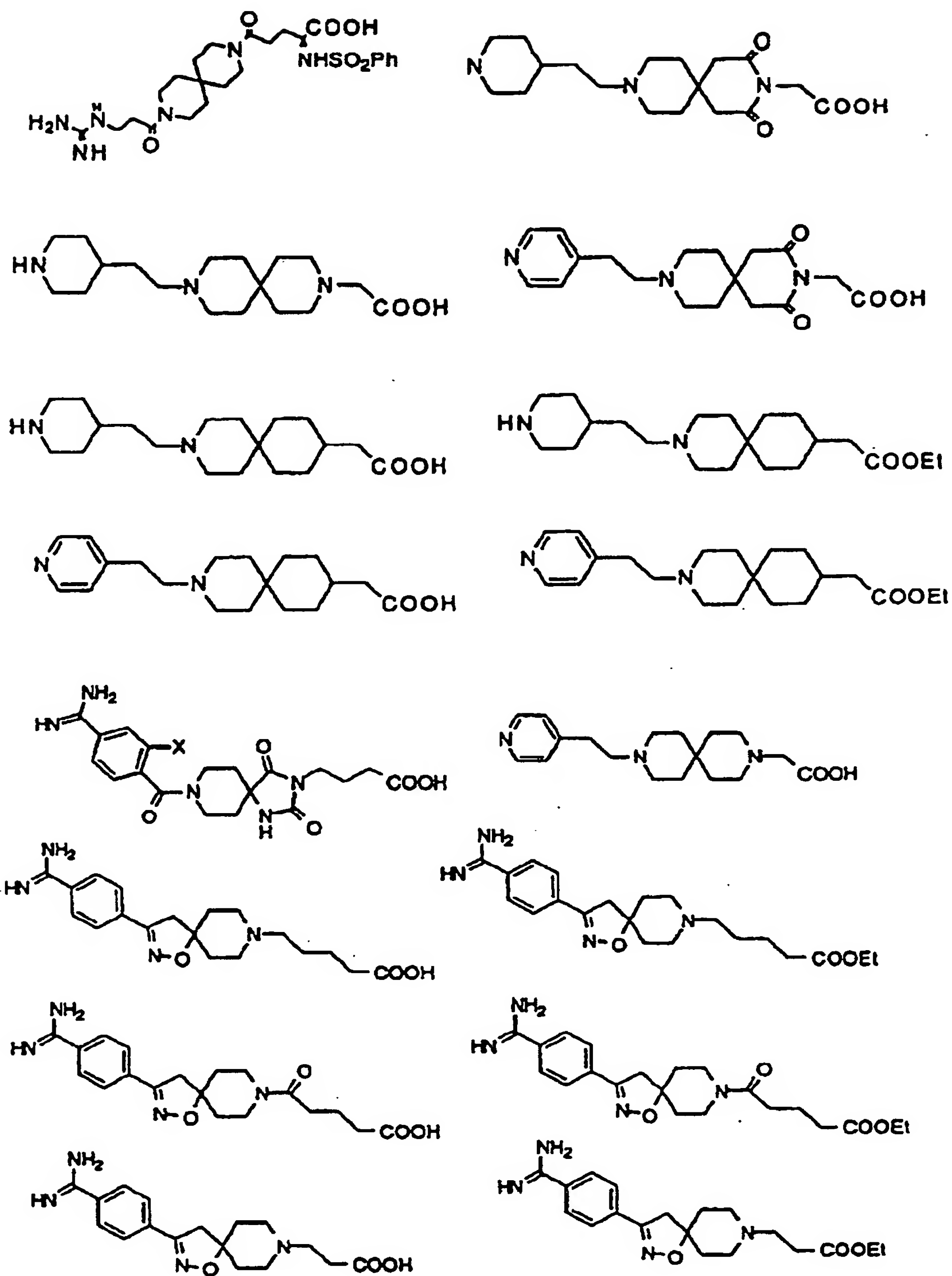


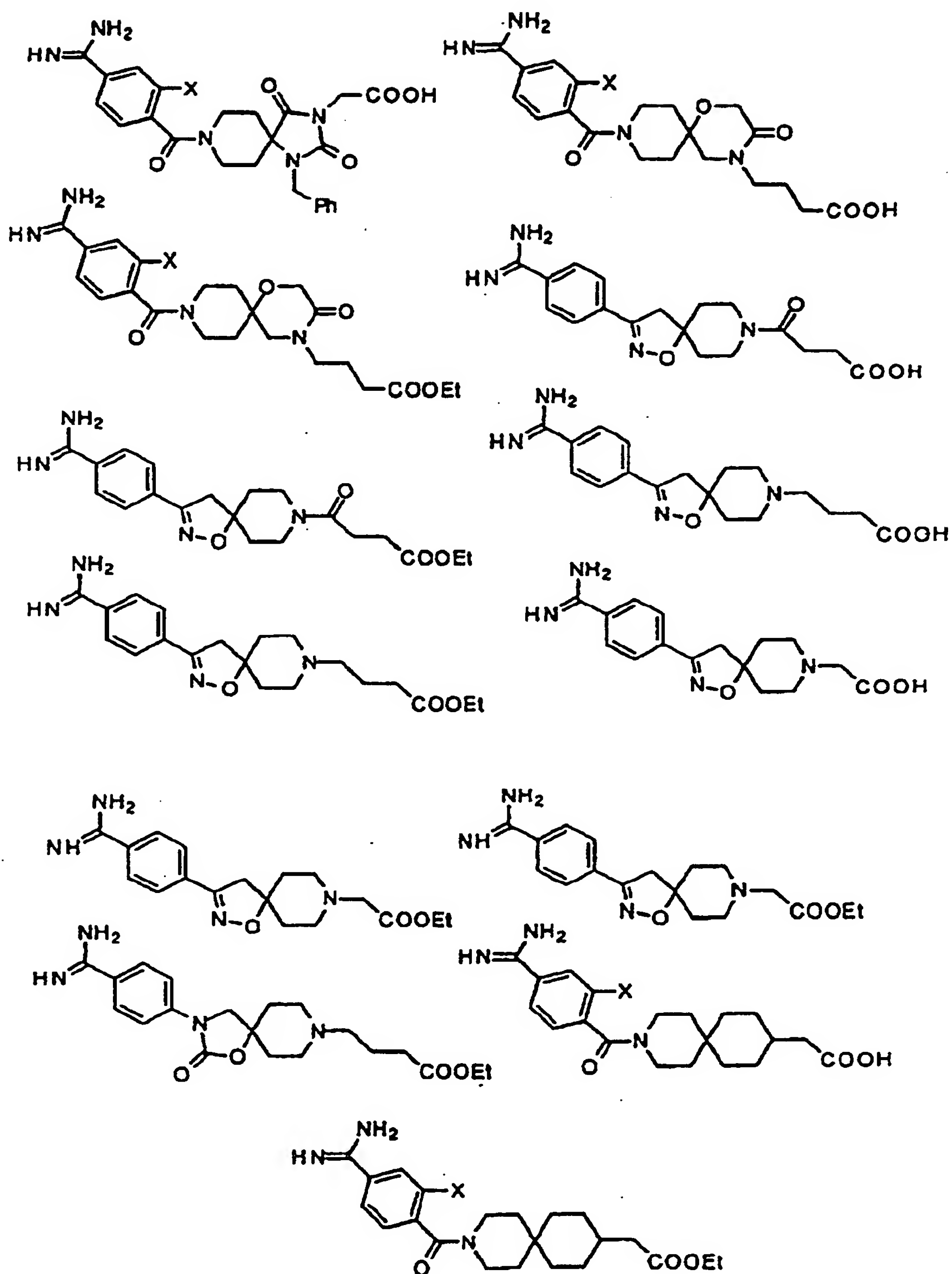
式中、XはFまたはHで、mは0から4で、nは1から4である。

式Iのスピロ環状化合物の第二の好ましいサブセットには、以下の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒化合物およびプロドラッグ誘導体が含まれる：



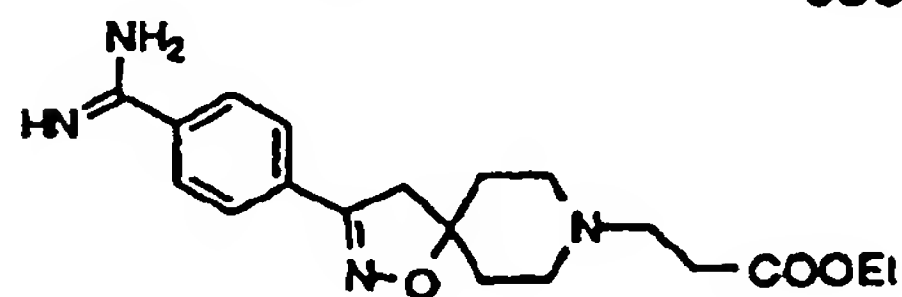
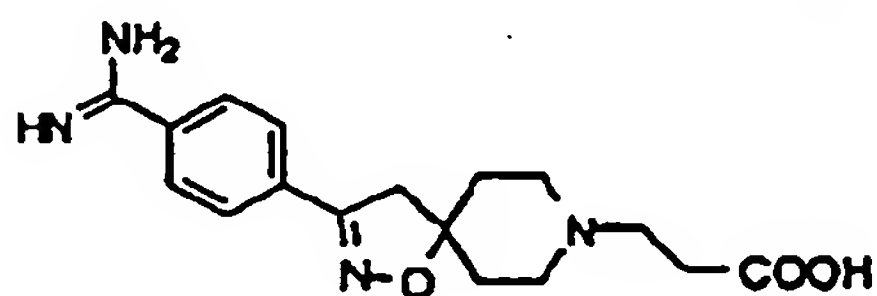
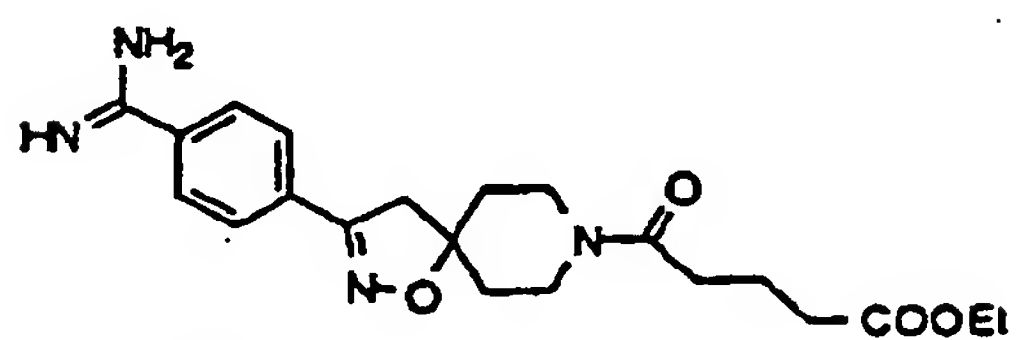
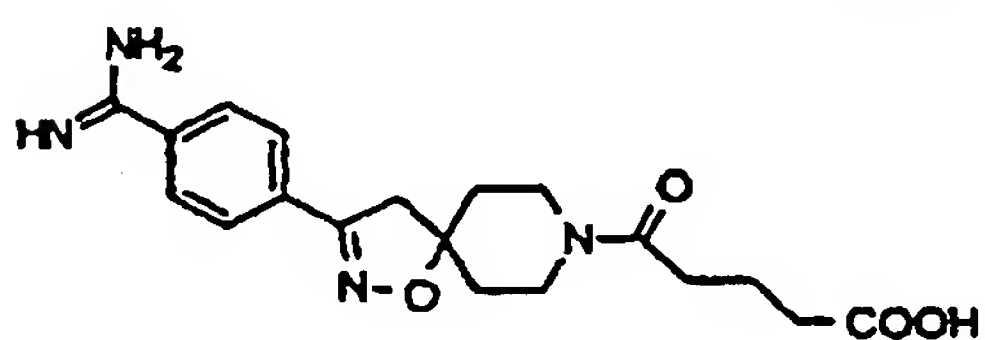
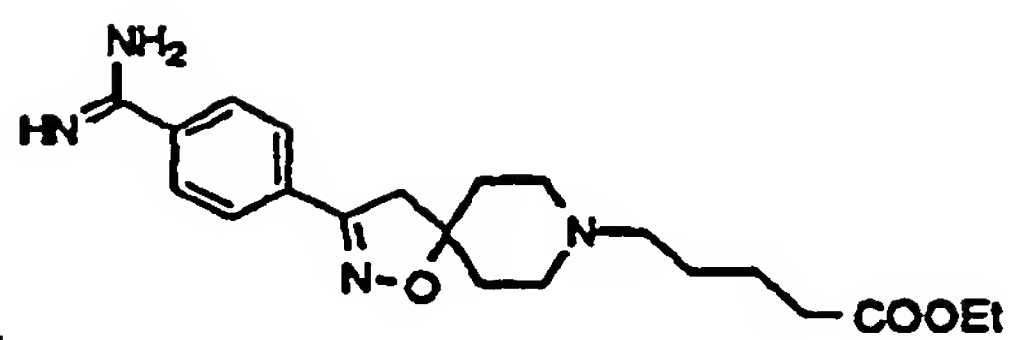
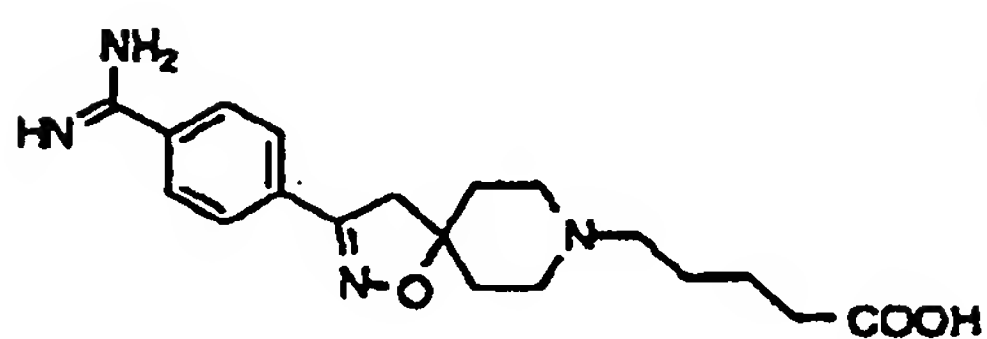
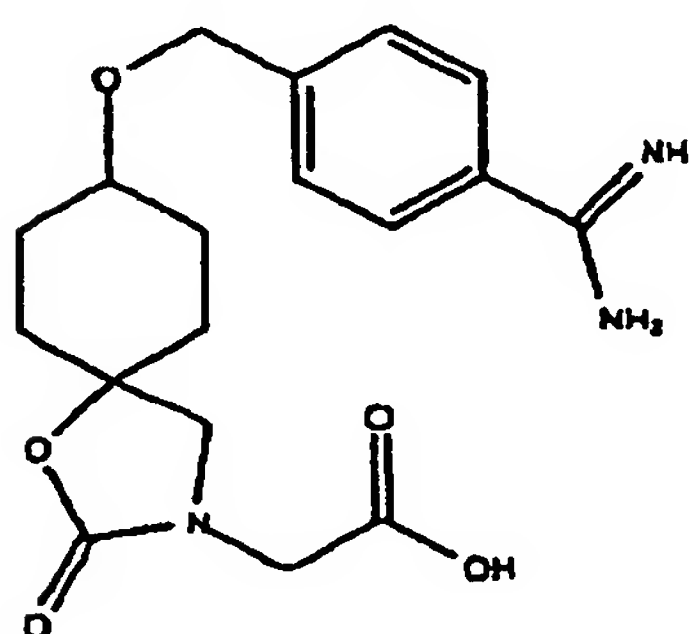
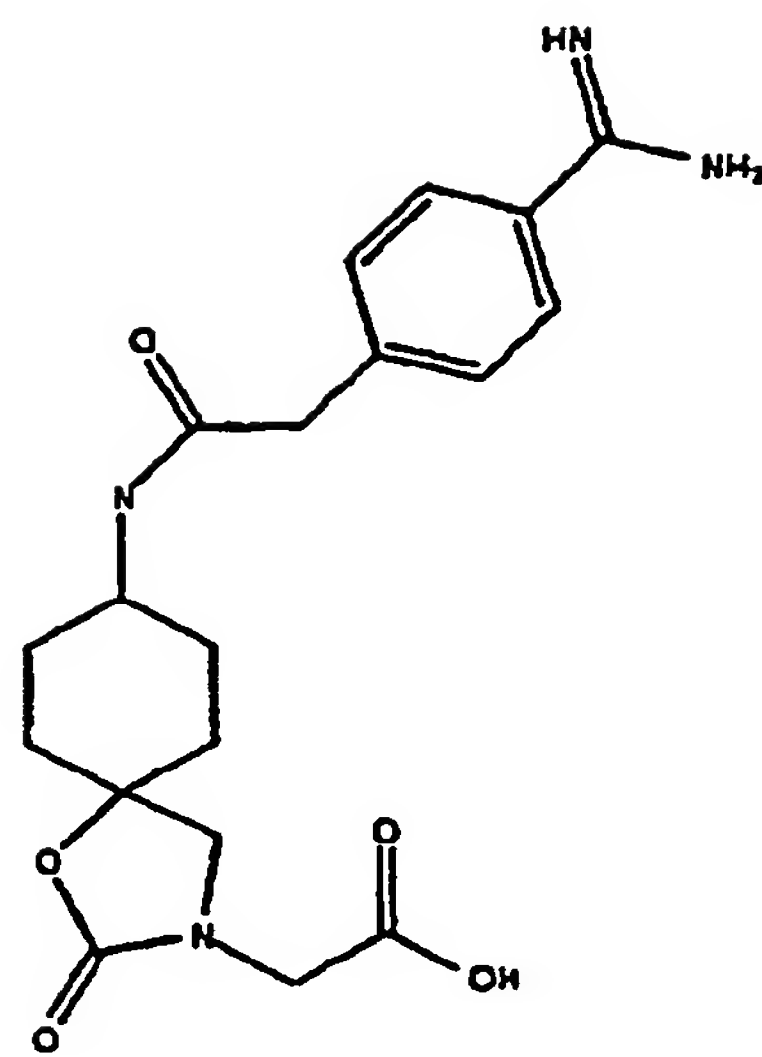
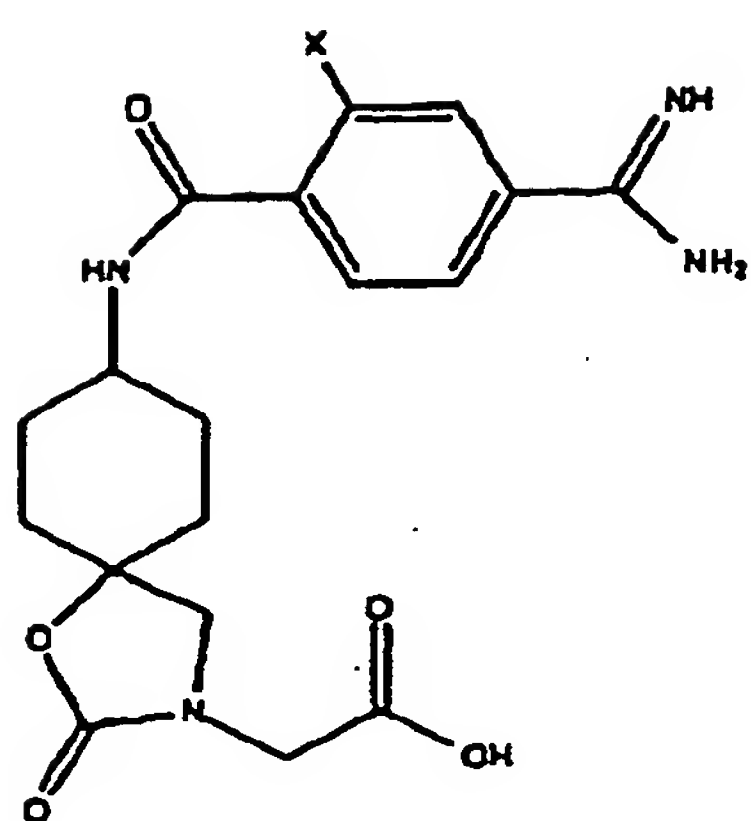


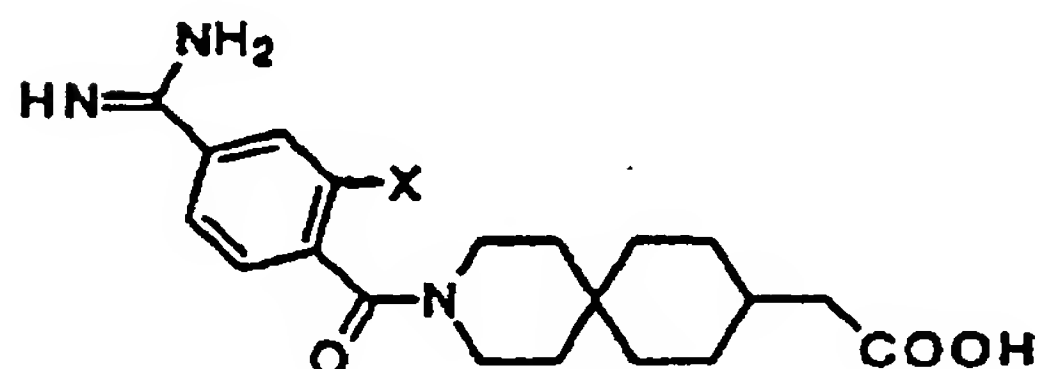
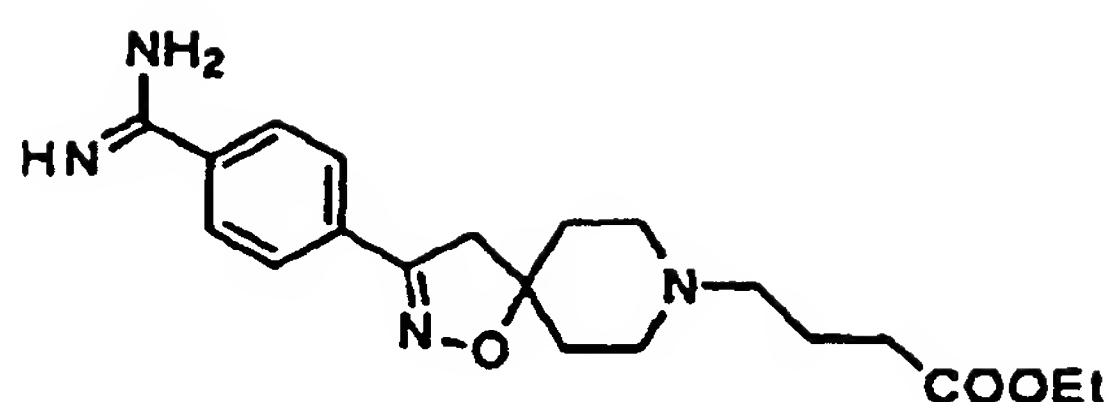




式中、XはFまたはHである。

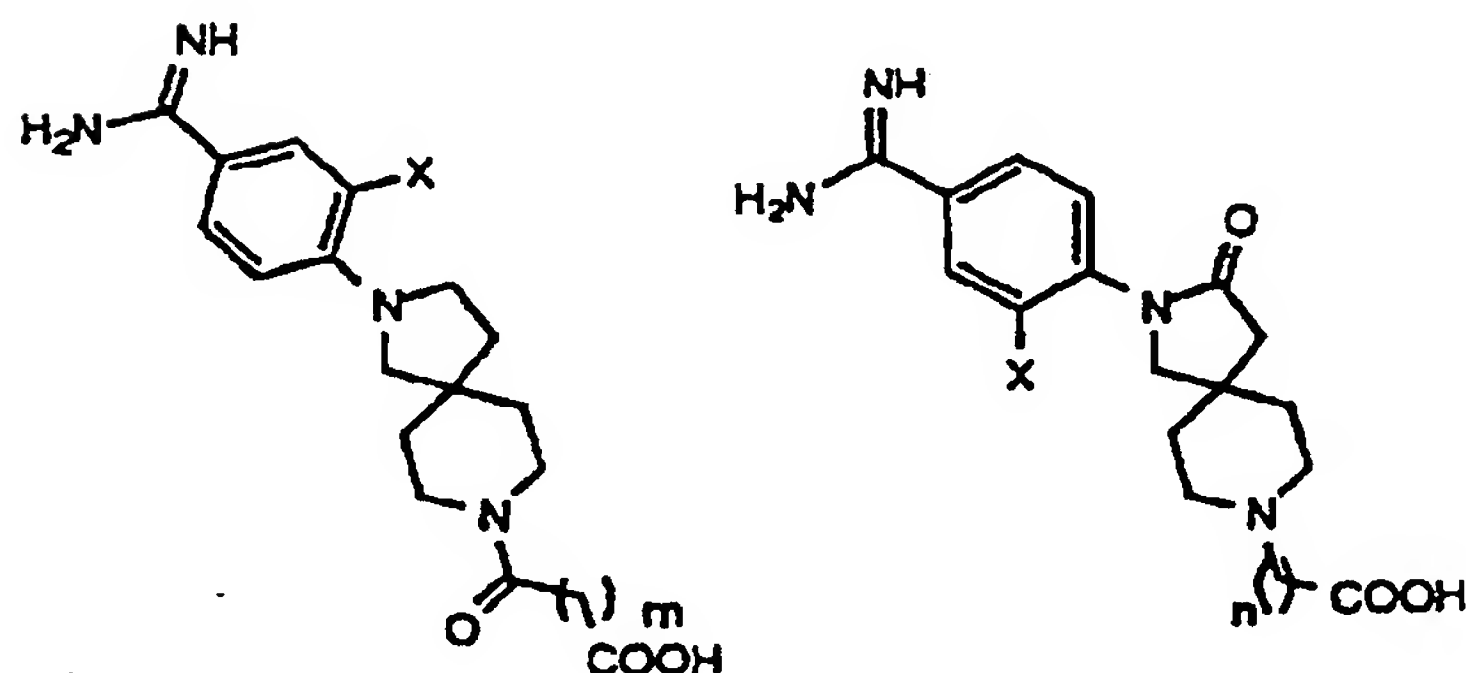
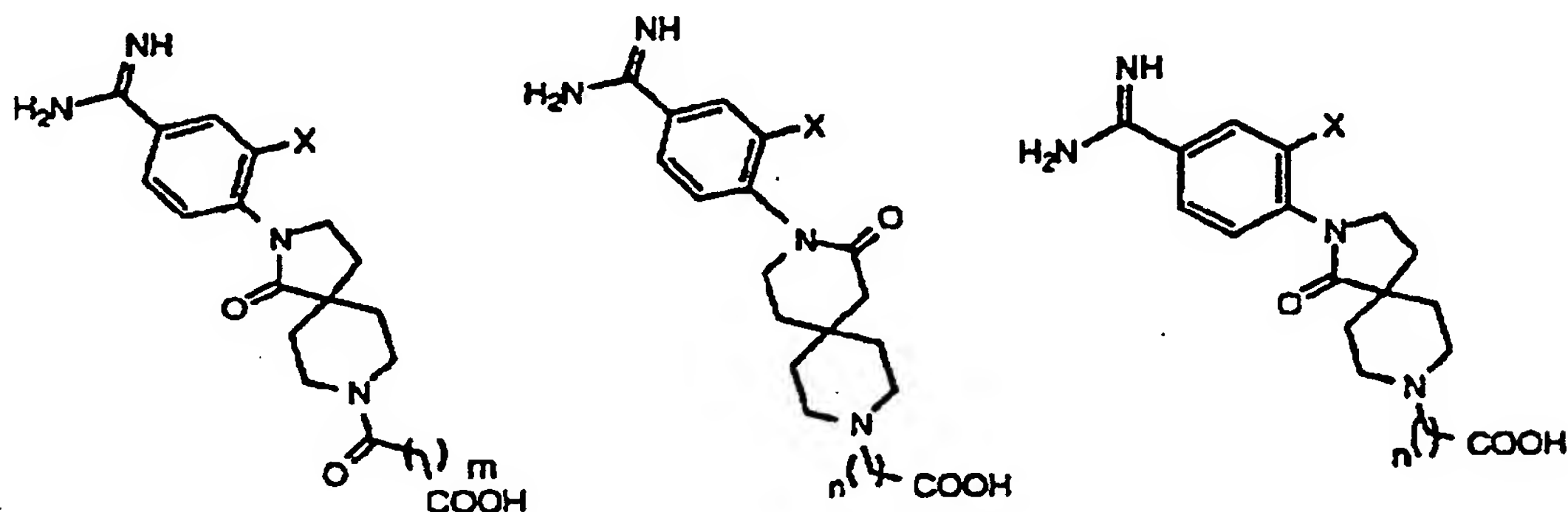
式Iのスピロ環状化合物の第二のより好ましいサブセットには、以下の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒化合物およびプロドラッグ誘導体が含まれる：





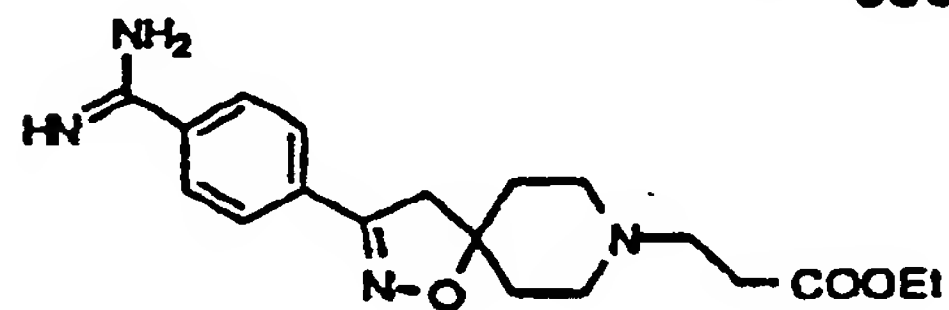
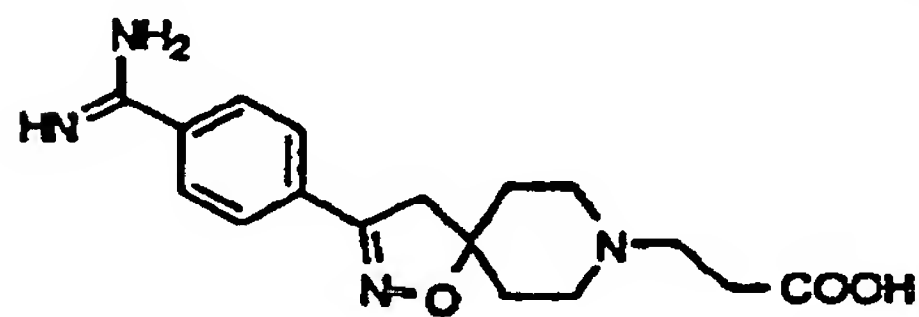
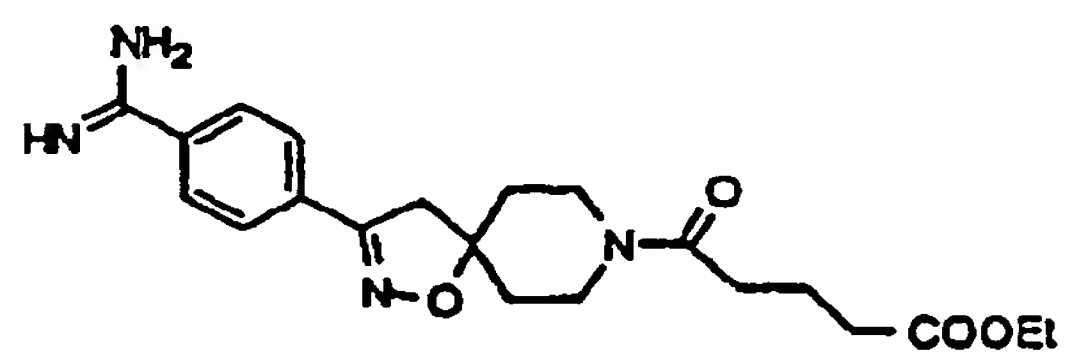
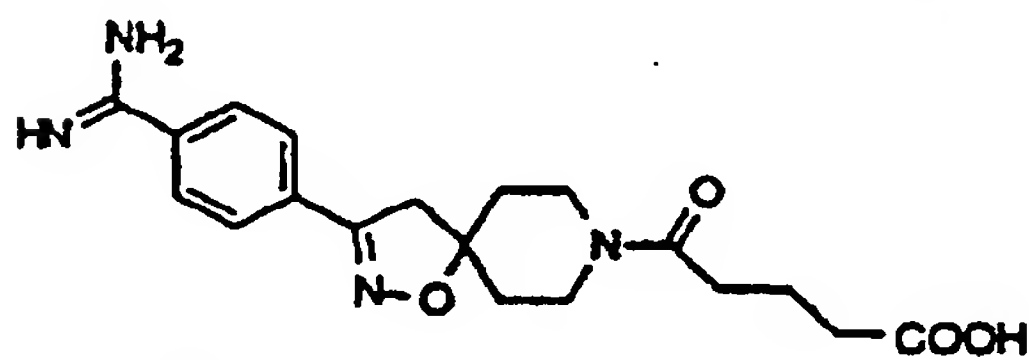
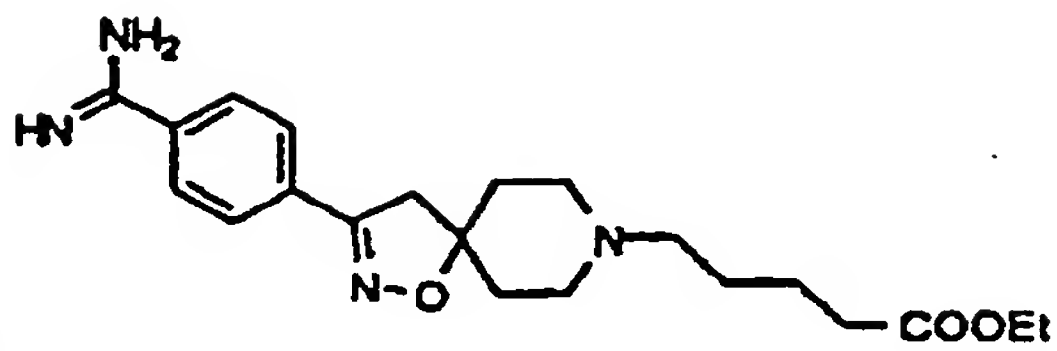
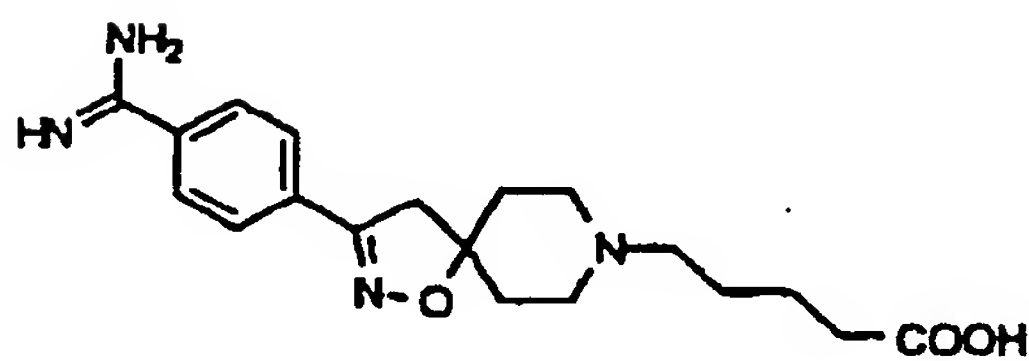
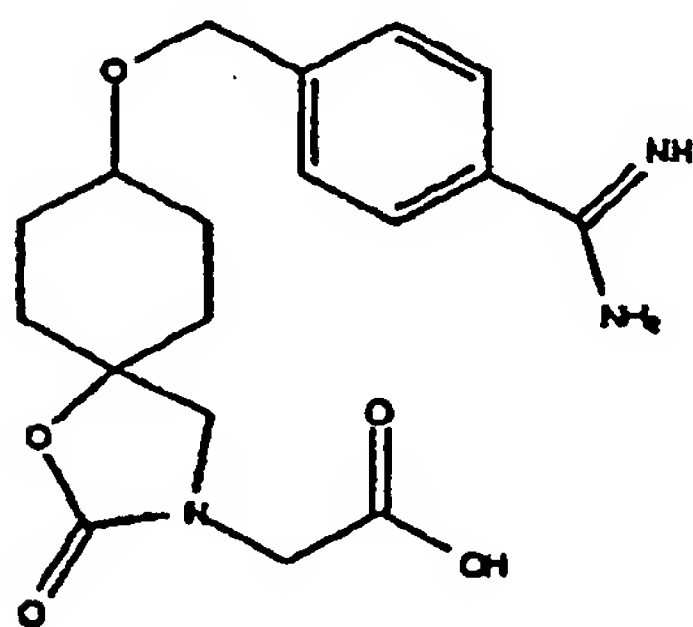
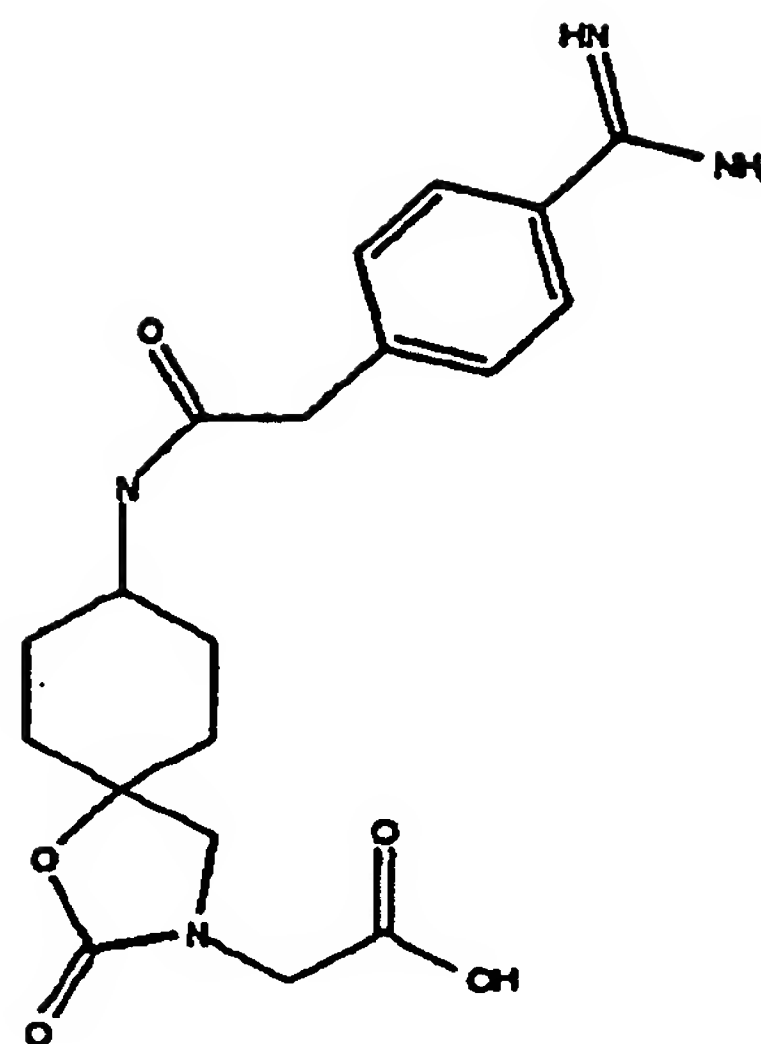
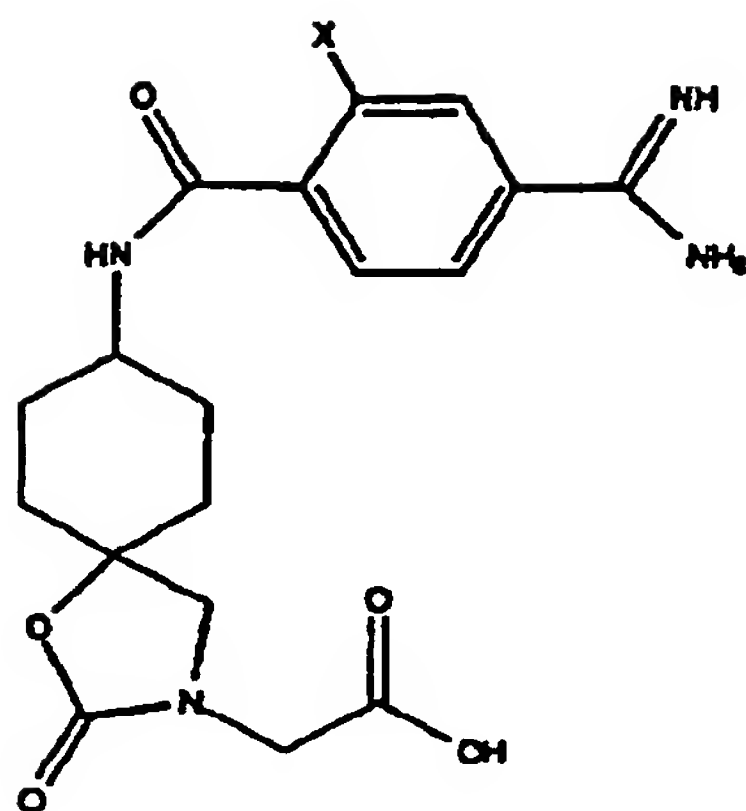
式中、XはFまたはHである。

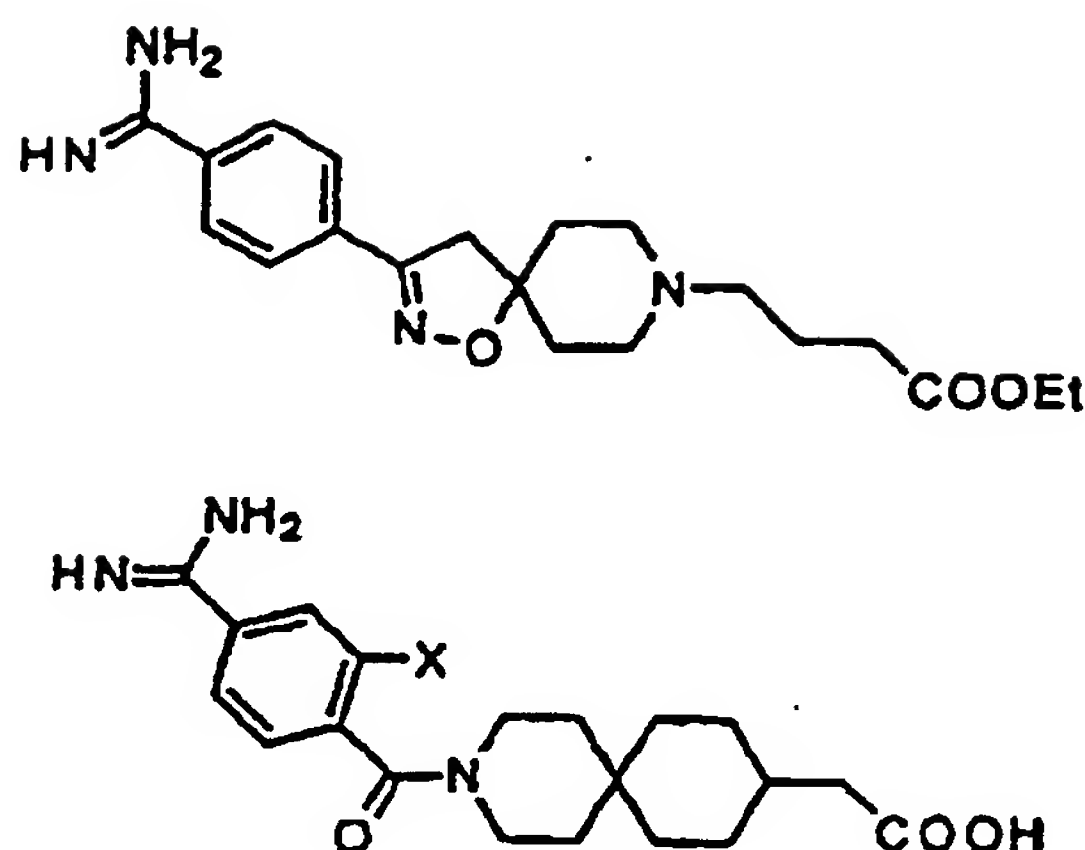
式 I のスピロ環状化合物の最も好ましいサブセットには、以下の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒化合物およびプロドラッグ誘導体が含まれる：



式中、XはFまたはHで、mは0から4で、nは1から4である。

式 I のスピロ環状化合物の第二の最も好ましいサブセットには、以下の化合物、その医薬的に許容できる塩、溶媒化合物およびプロドラッグ誘導体が含まれる：





式中、XはFまたはHである。

本発明の化合物は少なくとも1つの酸性官能置換基（すなわち式IまたはIIのR₃）を有し、そのようなものとして塩を形成することができる。医薬的に許容できる代表的な塩には、アルカリおよびアルカリ土類塩（例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなど）が含まれるが、これらに限定されない。簡便には塩は、溶液状態の酸を塩基で処理するか、またはこの酸を塩サイクル時にイオン交換樹脂に曝すことによって遊離酸から調製される。

医薬的に許容できる塩の定義内に含まれるものは、例えばアンモニウム、第四アンモニウムおよびアミン等の比較的毒性のない無機および有機塩基付加塩で、本発明の化合物と塩を形成するために十分な塩基性をもつ、窒素性塩基に由来する。（例として“Pharmaceutical Salts”（医薬の塩）、S.M. Bergeら、J. Pharm. Sci., 66:1-19(1977)を参照のこと）。

本発明の化合物の塩基部分（すなわち式IまたはIIのQ部分）を、適切な有機または無機酸と反応させて本発明の塩を形成させることができる。代表的な塩には以下を含む群から選ばれるものが含まれる；酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、カムシレート、炭酸塩、塩化物、クラヴラネート、ジヒドロクロリド、エデテート、エディシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イソチオ

ネート、乳酸塩、ラクトビオネート、ラウリン酸塩、マレイン酸塩、マルシエート、マンデル酸塩、メシラート、メチルプロミド、硝酸メチル塩、硫酸メチル塩、ムチン酸塩、ナプシレート、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、サブアセテート、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシラート、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロメタン硫酸塩および吉草酸塩。

式 (I) または (I I) の化合物はまた双性イオンの形でもよい。なぜならば、それらは塩基性および酸性官能基の両方を有し、自己プロトン付加能力を有するからである。

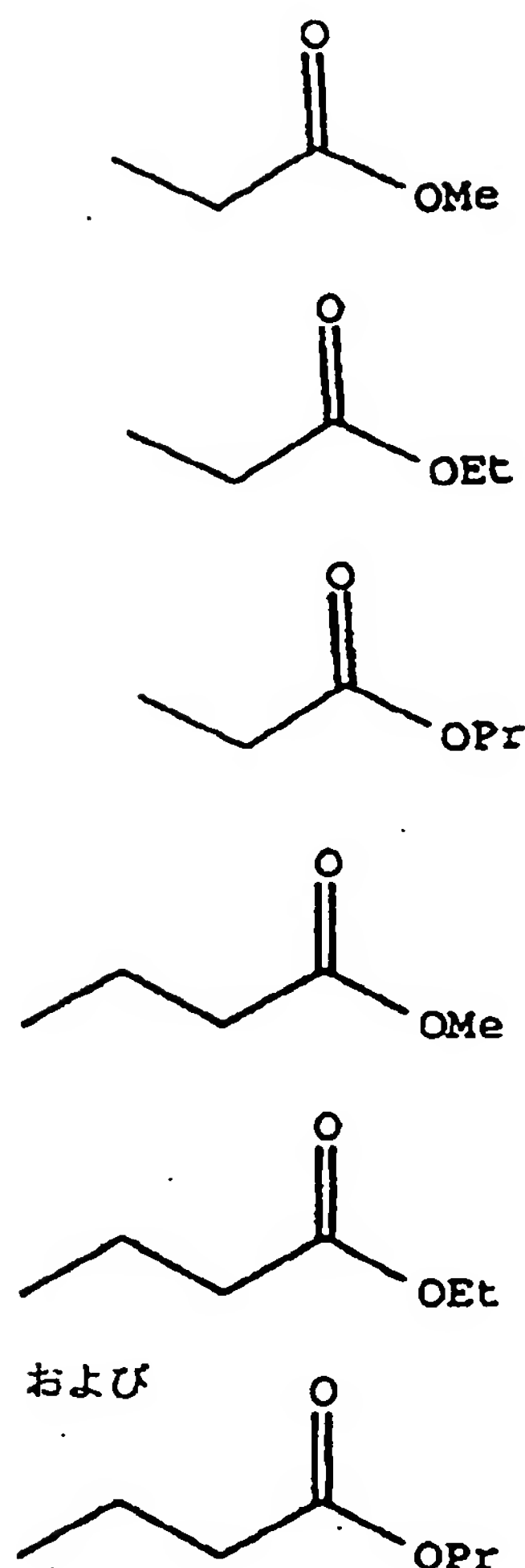
本発明のある種の化合物は1つまたは2つ以上のキラル中心を有し、したがって光学的に活性な形態で存在するか、またはジアステレオマーの混合物として存在しうる。同様に化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含む場合、これら化合物のシスーおよびトランスー異性体形が存在する可能性がある。RーおよびSー異性体およびその混合物（シスーおよびトランスー異性体の混合物と同様にラセミ混合物を含む）も本発明に含まれる。また別の非対称性炭素原子が例えばアルキル基のような置換基に存在しうる。そのような異性体は全て、その混合物と同様に本発明に含まれる。特定の立体異性体を所望する場合は、非対称性中心を含み、既に構成成分に分解されている出発材料を用いて立体特異的反応を用いることによって当技術分野で周知の方法で調製するか、また別には立体異性体の混合物を生じる方法によって調製し、続いて既知の方法でそれらを構成成分に分解して調製することができる。

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体：

プロドラッグとは、代謝によって切断できる基を有し、加溶媒分解によってまたは生理学的条件下でin vivoで医薬的に活性を有する本発明の化合物になる、本発明の化合物の誘導体である。例えば、本発明の化合物のエステル誘導体は、しばしばin vivoで活性を有するがin vitroでは活性をもたない。本発明の化合物の他の誘導体はその酸および酸誘導体の両方の形態で活性を有するが、酸誘導体形はしばしば哺乳類器官において溶解性、組織適合性、徐放性という利点を提供する (H. Bundgard, Design of Prodrugs (プロドラッグの構成)、pp. 7-9, 21

-24, Elsevier刊、アムステルダム(1985)参照)。プロドラッグには当業者に周知の酸誘導体、例えば、もとの酸を適切なアルコールと反応させて調製したエステル、またはもとの酸化合物をアミンと反応させて調製したアミドが含まれる。本発明の化合物の酸性基付属物に由来する単純な脂肪族または芳香族エステルが好ましいプロドラッグである。いくつかの事例においては、二重エステル型プロドラッグ（例えば（アシロキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステル）を調製することが所望される。

好ましいものは、本発明の化合物（式 I または I I にしたがって）の C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、アリール、 C_7-C_{12} 置換アリールおよび C_7-C_{12} アリールアルキルエステルである。特に好ましいものは C_1-C_4 アルキルエステルで、例えば R_3 酸性基がエステル化されて以下の式の 1 つによって表される基を形成する：

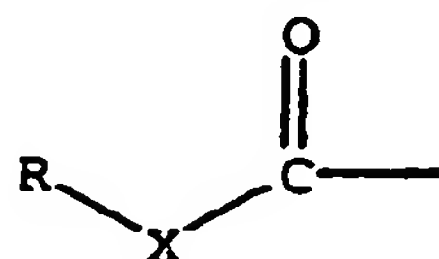


本発明の化合物の塩基性基の部分であるアシル化された塩基性ラジカルにより顕著に生体利用性を高まることが見出された。機作の理論は不明であるが、塩基性基（Q）の塩基度を下げることによって本発明の化合物は“食物作用”を受けにくくなると考えられている。すなわち、絶食させなくても治療的投与において動物に良好に利用される。

本発明の化合物は有益な二元的プロドラッグ誘導体にすることができる。例えば、酸性基（R₃）を反応させてエステルを形成し、塩基性基をさらに反応させてアシル化塩基性誘導体を形成することができる。本発明の化合物のプロドラッグ誘導体を本明細書で開示する他の特徴と組み合わせて（例えば塩基性ベンズアミジン基のフッ素原子の置換）生体利用性を高めることができる。

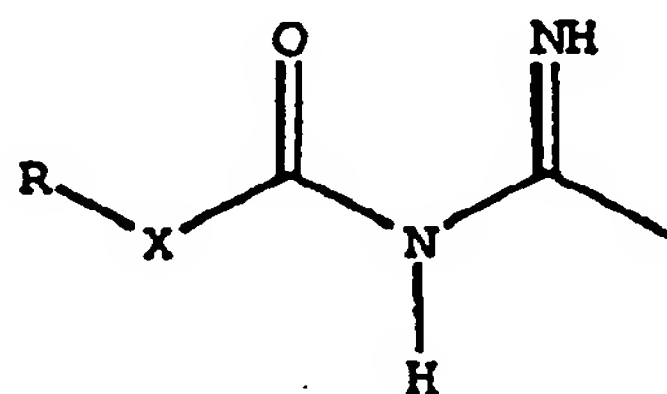
本発明のまた別の極めて好ましい部類のプロドラッグは、本発明の化合物に存在する塩基性ラジカルをアシル化することによって形成されるものである。アシ

ル化塩基性ラジカルのアシル部分は下記の一般式を有する：

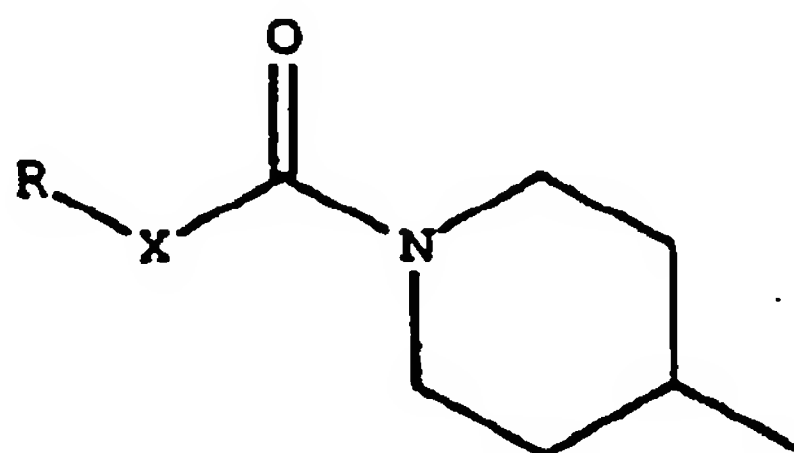


式中、RはC₁–C₈アルキル、C₂–C₈アルケニル、アリール、C₇–C₁₂置換アリールおよびC₇–C₁₂アリールアルキルで、Xは結合、O、SまたはNである。好ましくはRはC₁–C₄アルキルで、Xは酸素である。例えば、本発明のアシル化塩基性ラジカルプロドラッグは、下記のA、B、CおよびDで図示するように調製される：

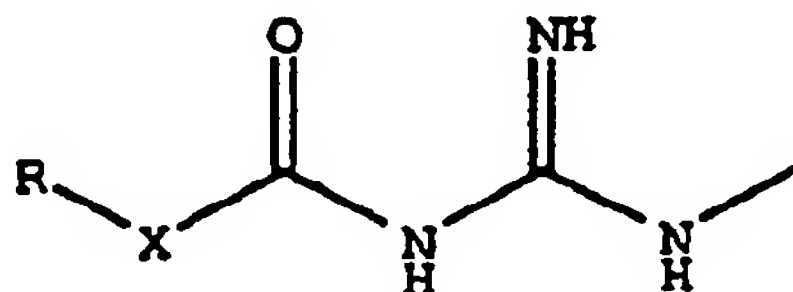
A) アミジンのアシル化は下記のプロドラッグ誘導体基を生じる：



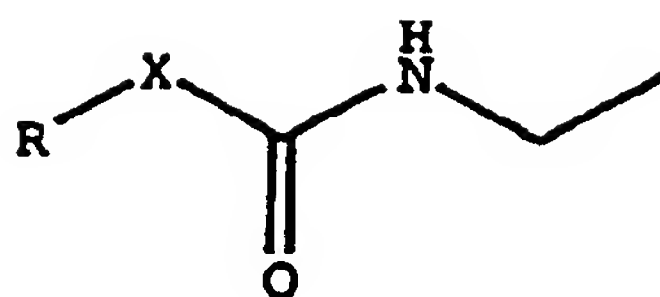
B) ピペリジンのような環状アミンのアシル化は下記のプロドラッグ誘導体基を生じる：



C) グアニジンのアシル化は下記のプロドラッグ誘導体基を生じる：



D) 第一アミンのアシル化は下記のプロドラッグ誘導体基を生じる：



上記のA、B、CおよびDに関して、式のRおよびXは、塩基性基のアシル化部分について上記で定義したとおりである。

スピロ化合物の調製：

本発明に含まれるスピロ化合物の合成は模式図1から模式図11で述べるが、その中では下記の用語が用いられる：

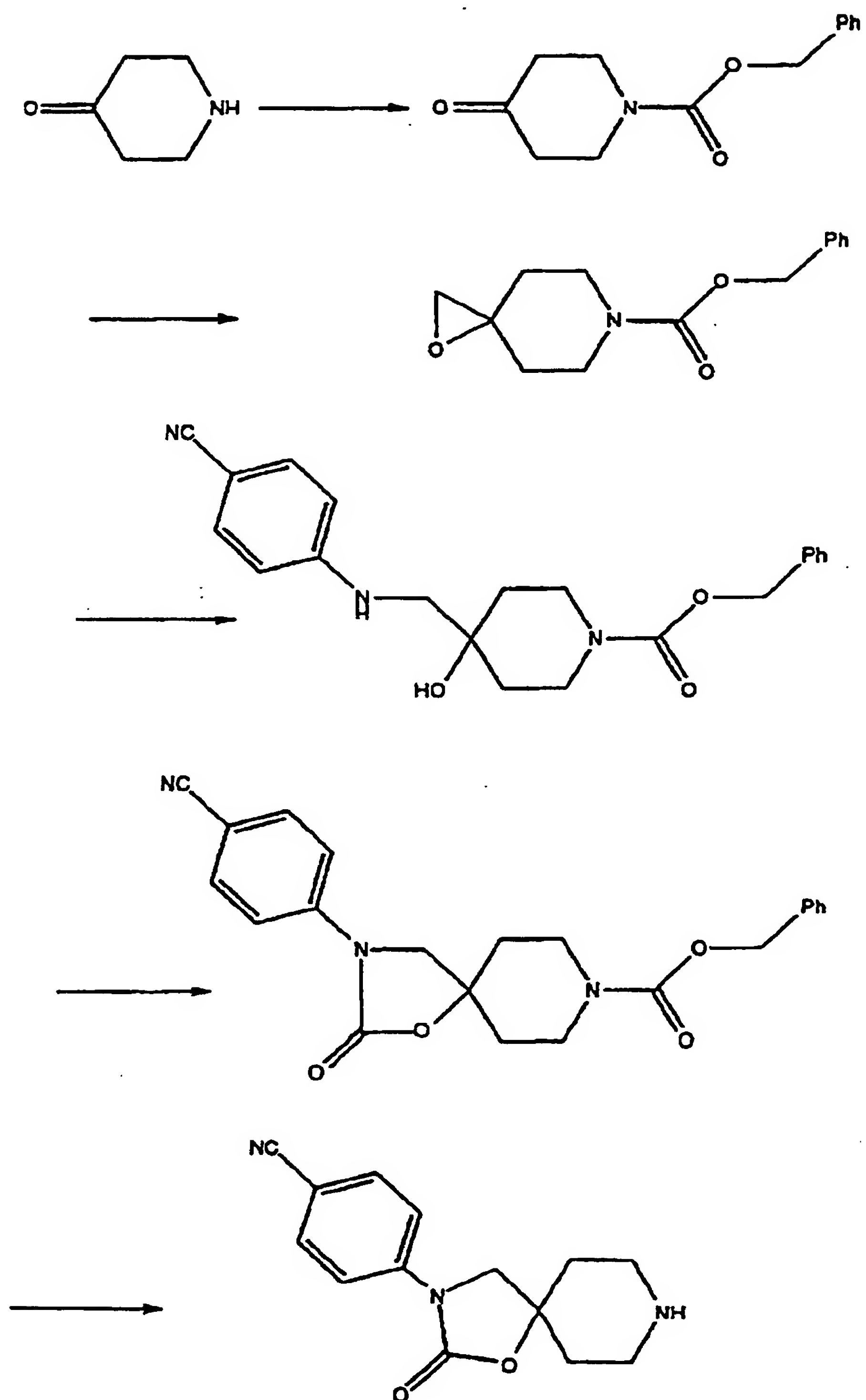
Pは、ベンジル、第三ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたはエトキシカルボニルのようなアミンの一般的保護基を指す。

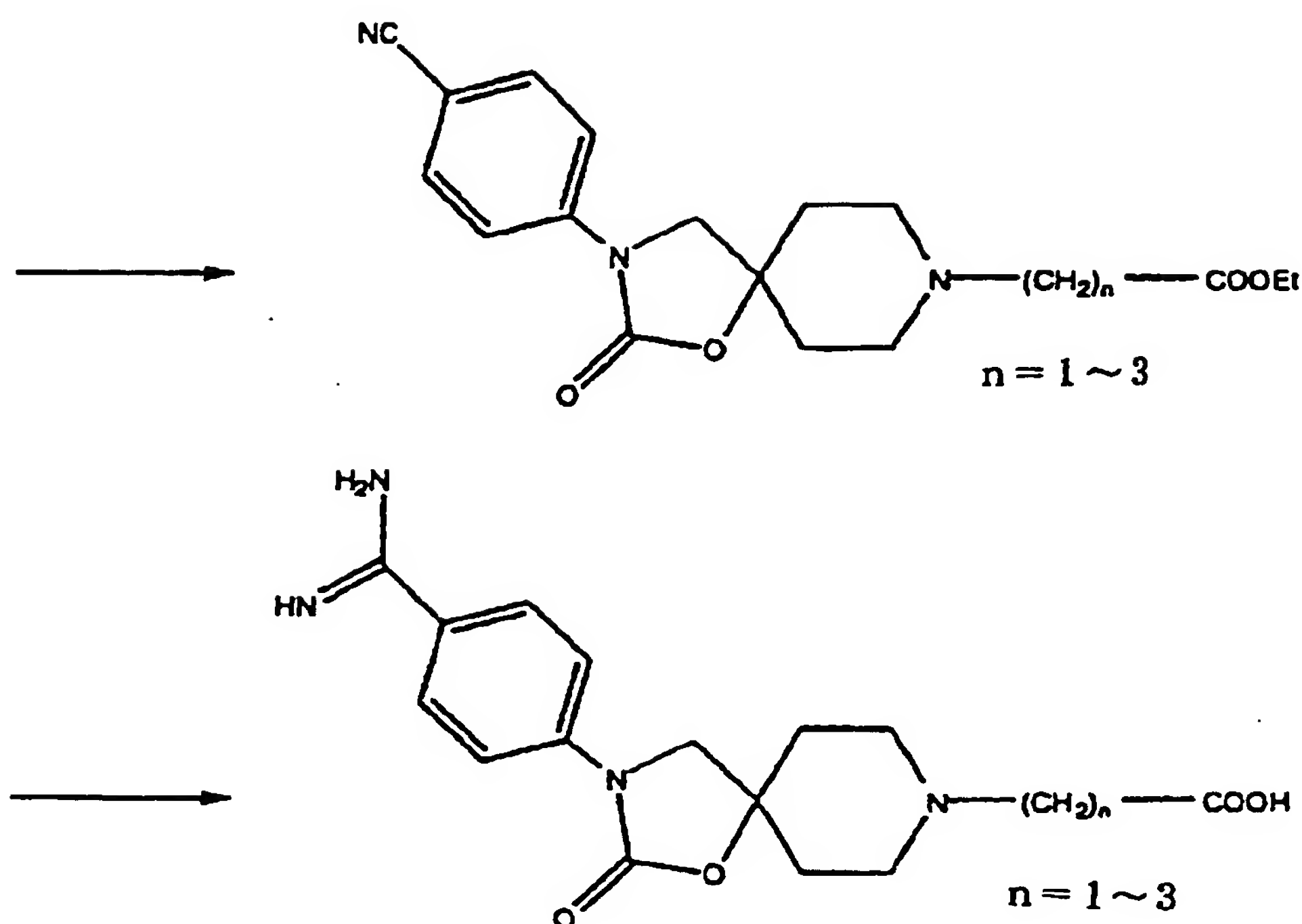
Xは、それが存在する場合は、典型的には3つまでの炭素原子の鎖から成るスペーサー(spacer)である（例えばメチレン、ジメチレンまたはトリメチレン）。

模式図の命名法：

置換基Rは、基COORを含むエステルを形成するエチル、メチルまたは第三ブチルから選ばれるアルキル基によって例示される非干渉性置換基で、これらは切断されて対応するカルボン酸（R=H）を生じる。

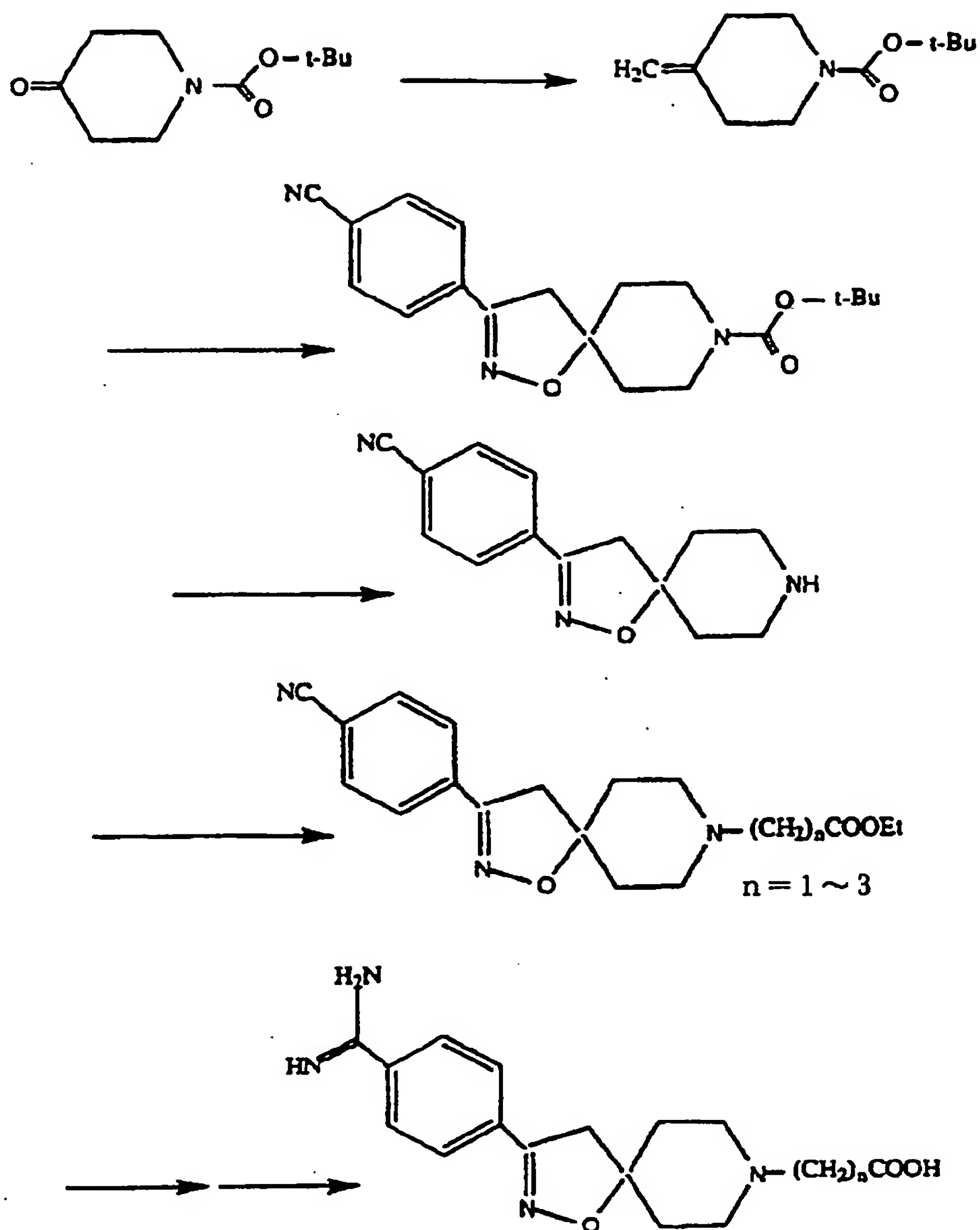
模式図1





模式図 1 は、1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-2-オンの合成を示す (J.M. Caroon, R.D. Clark, A.F. Kluge, J.T. Nelson, A.M. Strosberg, St.H. Unger, A.D. Michel, R.L. Whiting, J. Med. Chem. 24:1320 (1981) 参照)。4-ピペラジンは、例えばベンジルクロロホルメートとの反応によって N 保護され、さらにこの化合物は、沃化トリメチルスルホキソニウム/DMSO 中の水素化ナトリウムを用いてメチレン基を付加して表示のエポキシドに変換される。エポキシドの開環には過剰の 4-シアノアニリンとともに加熱することが必要で、それに続くスピロオキサゾリジノンの形成は、N, N'-カルボニルジイミダゾール、炭酸ジエチルを用いて、またはホスゲンを用いて達成される。保護基の除去後、ピペリジンをブロム酢酸エチルまたはエチル 4-ブロモブタノエートのように ω -ハロゲノカルボキシレートでアルキル化される。最後にこのニトリルは、エタノール塩酸と反応させ続いてアンモニアで処理してアミジンに変換し、さらにエチルエステルは穏やかな塩基水溶液の条件下で切断されアミジノカルボン酸を生じる。

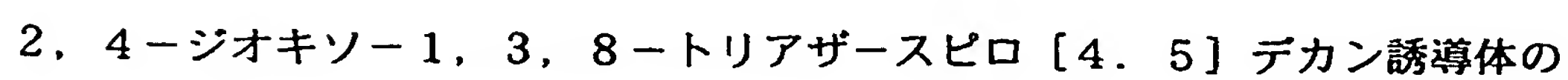
模式図 2



3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ〔4. 5〕デク-2-エン合成の概略は模式図2に示される。1-(第三ブトキシカルボニル)-4メチレン-ピペリジンのような4-メチレン-ピペリジンは、ウィッティッヒ反応によって対応するN保護ピペリジノンから調製される。5員環は酸化4-シアノベンゾニトリルの添加によって形成される。酸化4-シアノベンゾニトリルは塩化4-シアノベンゾヒドロキシミノイルからトリエチルアミンを用いてin situで

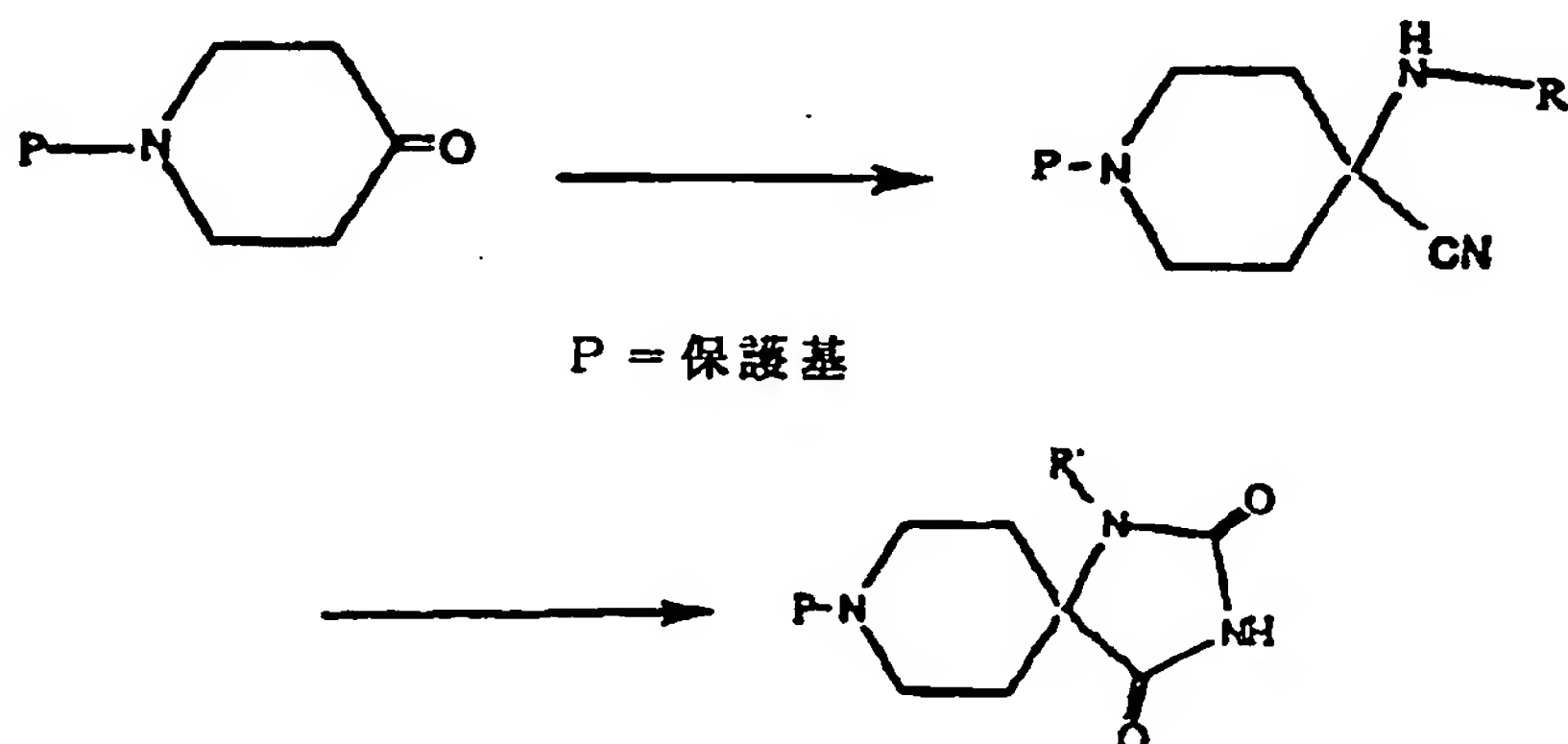
生成される (K.-C. Liu, B.R. Shelton, R.K. Howe, J. Org. Chem. 45:3916(19

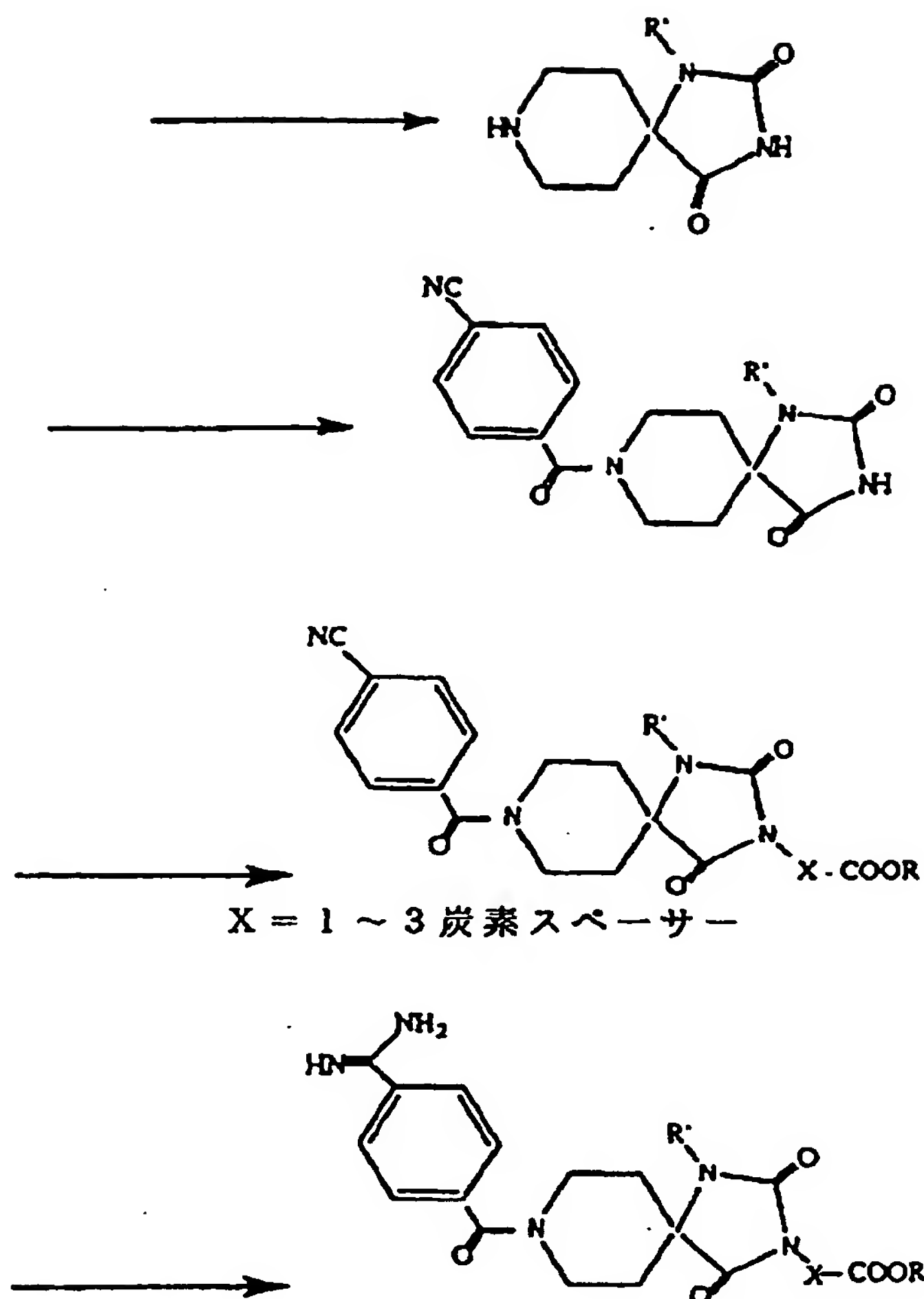
模式図 3



合成を模式図 3 に示す。1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-オンのようなN保護ピペリジン-4-オンはシアン化カリウムと炭酸アンモニウムの混合物とともに加熱することによって対応するスピロヒダントインに変換される (G. Winters, V. Aresi, G. Nathansohn, *Farmaco, Ed. Sci.* 25:681 (1970))。保護基は水素添加によって除去され、このピペリジンは塩化4-シアノベンゾイルで処理される。 ω -ハロゲノアルカノエートによるこの中間体のアルキル化によって表示の3-置換誘導体を得られ、さらに第二のアルキル化工程では1位の窒素をハロゲン化アルキル、 $R'Ha1$ でアルキル化することができる (例えば臭化ベンジルで1-ベンジル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザースピロ[4. 5]デカンを誘導する) (O.O. Orazi, R.A. Corral, H. Schuttlenberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1974, 219)。ベンソニトリルからアミジンに変換するための好ましい方法では、硫化水素の添加、中間体第一チオアミドの沃化メチルによるアルキル化、酢酸アンモニウム添加下の加熱および第三ブトキシカルボニルによる保護後の粗アミジンの精製を連続して実施する。最後の工程で保護基はトリフルオロ酢酸で除去される。酸性側鎖が第三ブチルエステルによってマスクされた場合は、このものもまたこれらの条件下で切断される。

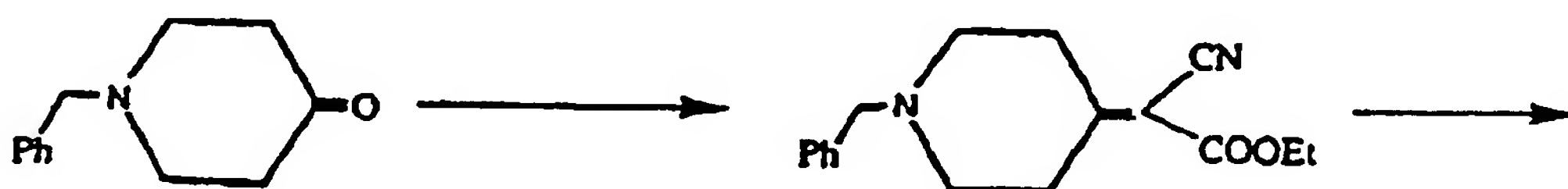
模式図 4

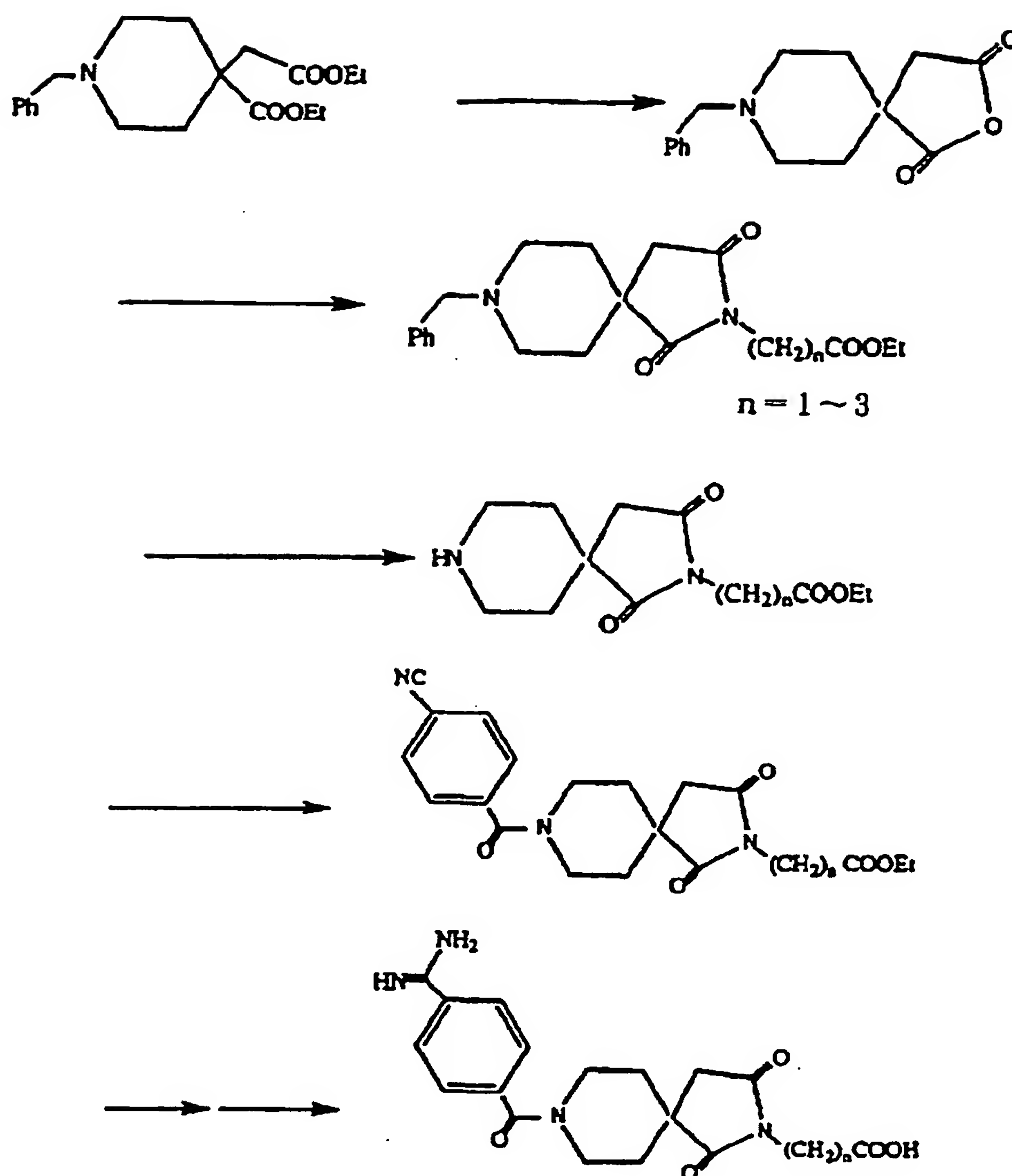




また別の一連の工程では、1-置換2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン誘導体が模式図4に示すように調製できる(G.M. Carrera, Jr., D.S. Garvey, J. Heterocyclic Chem. 29:847(1992))。ピペリドンはシアン化カリウムおよびベンジルアミンのような第一アミンの混合物で処理される。中間体4-アミノ-4-シアノピペリジンを水解し、続いてシアン酸カリウムで閉環する。 ω -ハロゲノアルカノエートによる第3位の窒素のアルキル化およびアミジンの形成を含むその後の工程は、模式図4で述べたように実施される。

模式図 5 A



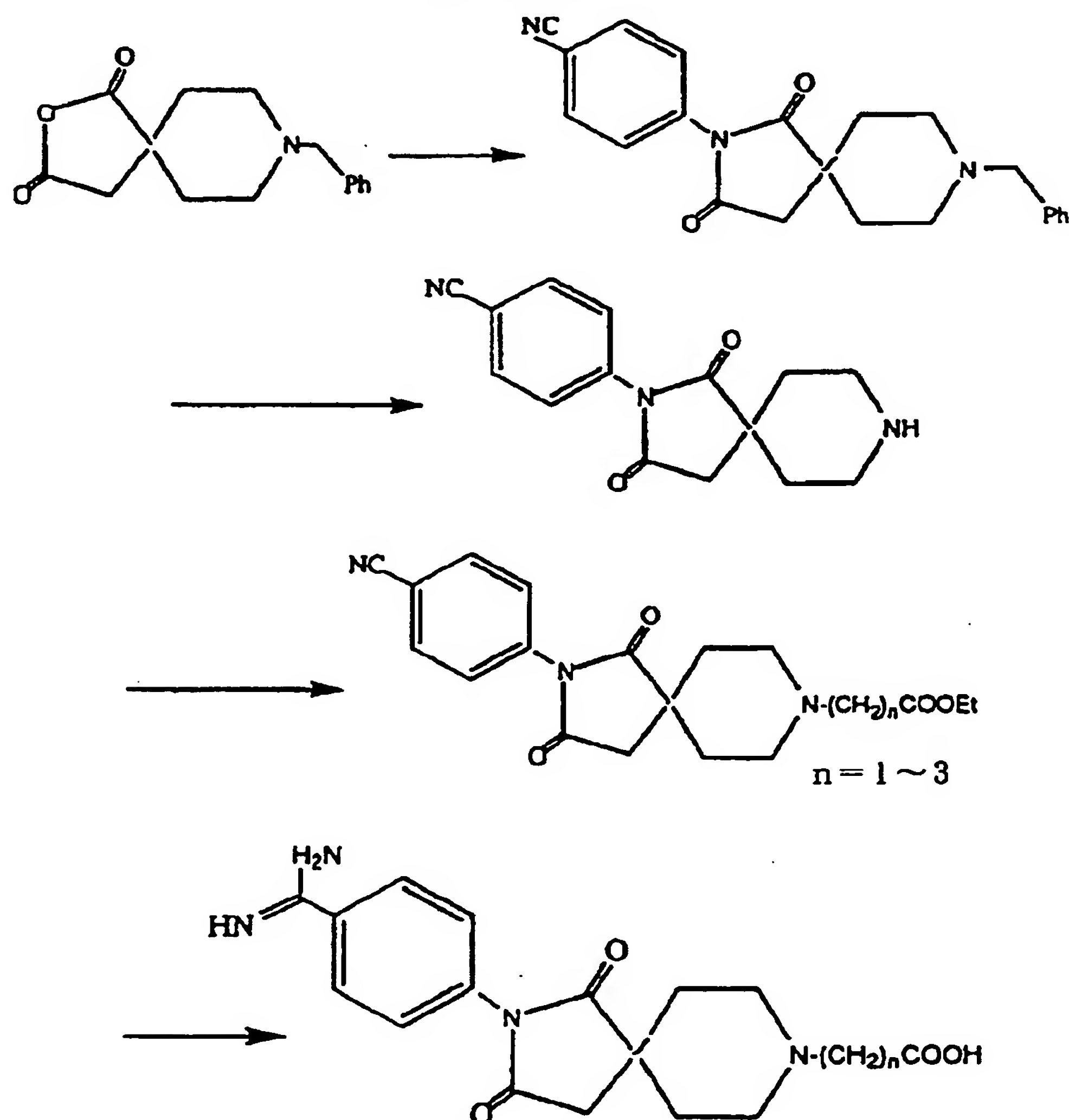


模式図 5 A は、1, 3-ジオキソ-2, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン誘導体の合成を示す (E. Jucker, R. Süeß, Arch. Pharm. 294/66, 210(1961); Helv. Chim. Acta 49:1135(1977); Y. Ishihara, H. Yukimasa, M. Miyamoto, G. Goto, Chem. Pharm. Bull. 40:1177(1992))。表示の 2-シアノアクリレートは、N-ベンジルピペリジオンのような N 保護ピペリジン-4-オンとシアノ酢酸エチルとの間のクネベナゲル縮合によって形成される。これをエタノール/水中のシアン化カリウムと共に加熱し、続いて塩酸で水解する。この二酸物は、

再エステル化とそれに続く置換コハク酸ジエチルのまた別の水解工程によって精製され、このコハク酸は、ジシクロヘキシルカルボンジイミド (DCC) または

アセトアンハイドライドのような脱水試薬を用いてスピロコハク酸無水物に変換される。これをin situでω-アミノアルカノエートで処理しスピロイミドを得る。保護基を除去した後、塩化4-シアノベンゾイルとの反応、アミジンの形成および該エステルの鹸化を前述のように実施する。

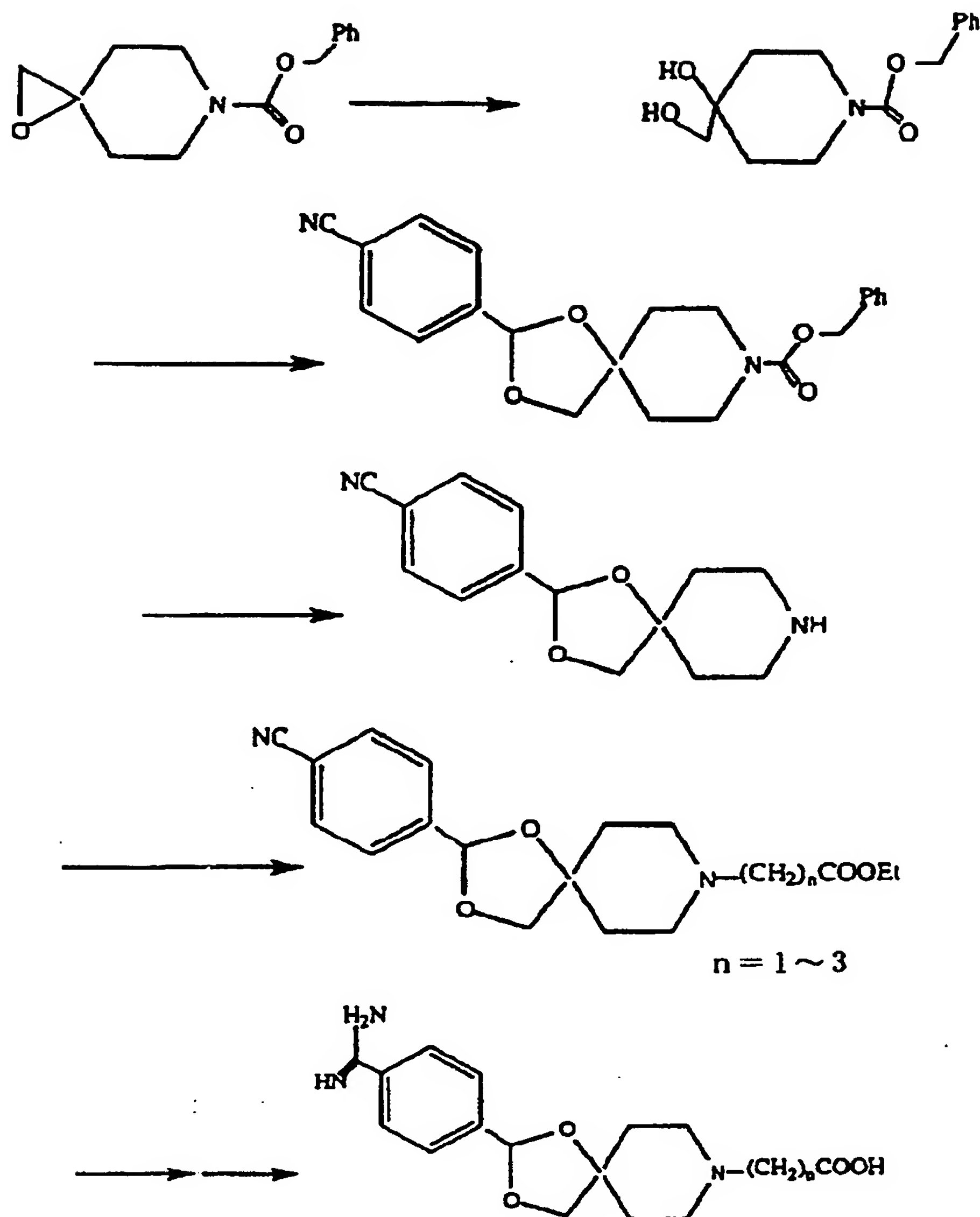
模式図 5 B



同様な一連の工程で2-フェニル-1, 3-ジオキソ-2, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカンが調製される。模式図 5 Aとは対照的に、中間体無水コハク

酸を4-アミノベンゾニトリルと反応させ、スピロピペリジンの脱保護後この中間体をω-ハロゲノアルカノエートでアルキル化する。最終合成工程は通常の様で実施される。

模式図 6

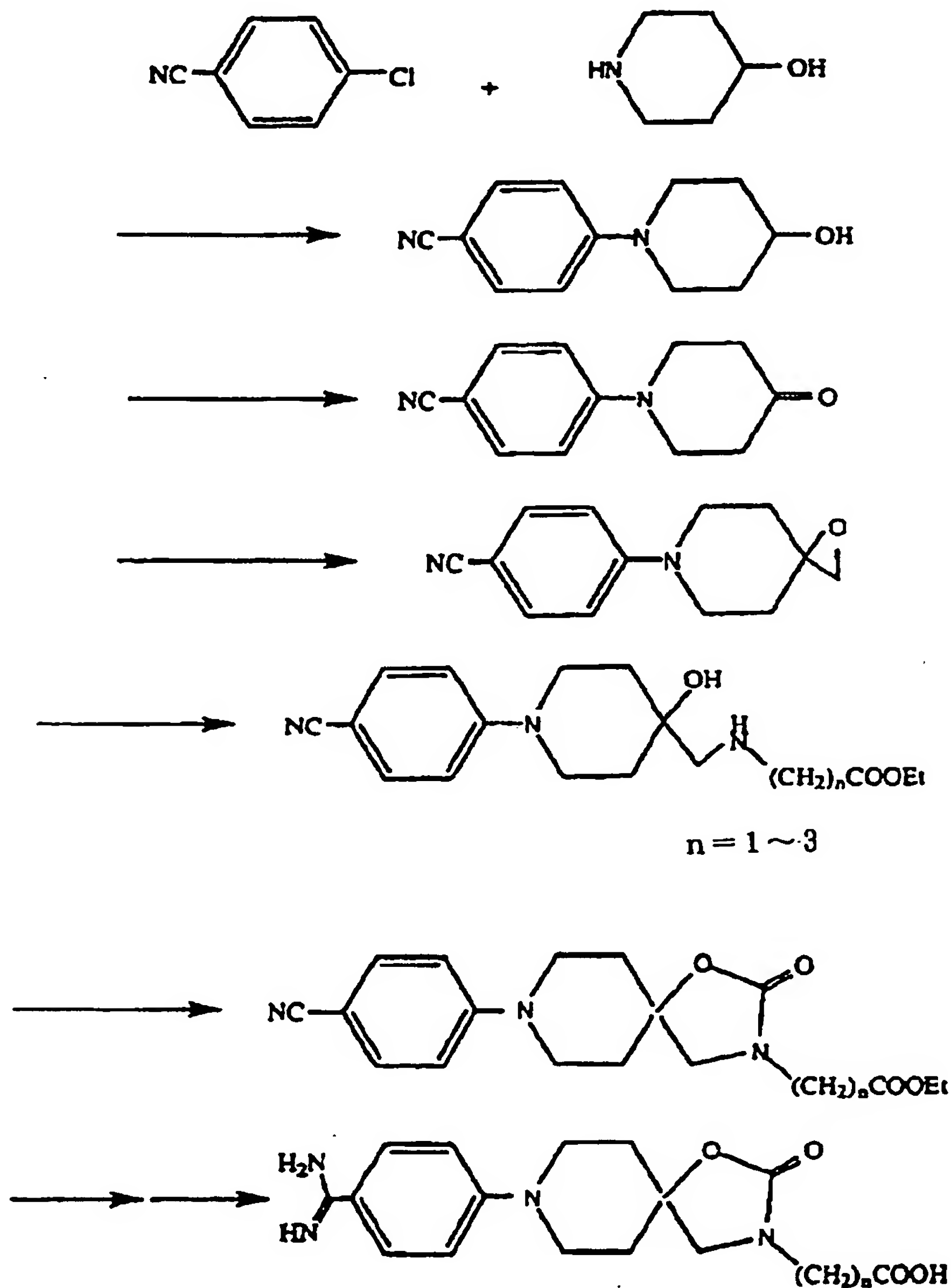


模式図 6 は、2-フェニル-1, 3-ジオキサー-8-アザースピロ〔4. 5〕デカンの合成を示す。ベンジル 1-オキサー-6-アザースピロ〔2. 5〕オクタン-6-カルボキシレートのような N 保護 4-メチレンピペリジンエポキシドを

希塩酸で加熱することによって水解し 4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジンとする（欧州特許出願公開公報 EP189370 号参照）。スピロ二環は 4-シアノベンズアルデヒドを用いてジオールを縮合して得られる。これは、トルエンおよび触媒量の 4-トルエンスルホン酸中で加熱することにより、またはフッ化

硼素の存在下で反応させることにより達成できる。その後の工程、すなわち保護基の除去、 ω -ハロゲノアルカノエートによるアルキル化、アミジンの形成およびエステルの水解は前述の模式図で述べたように実施される。

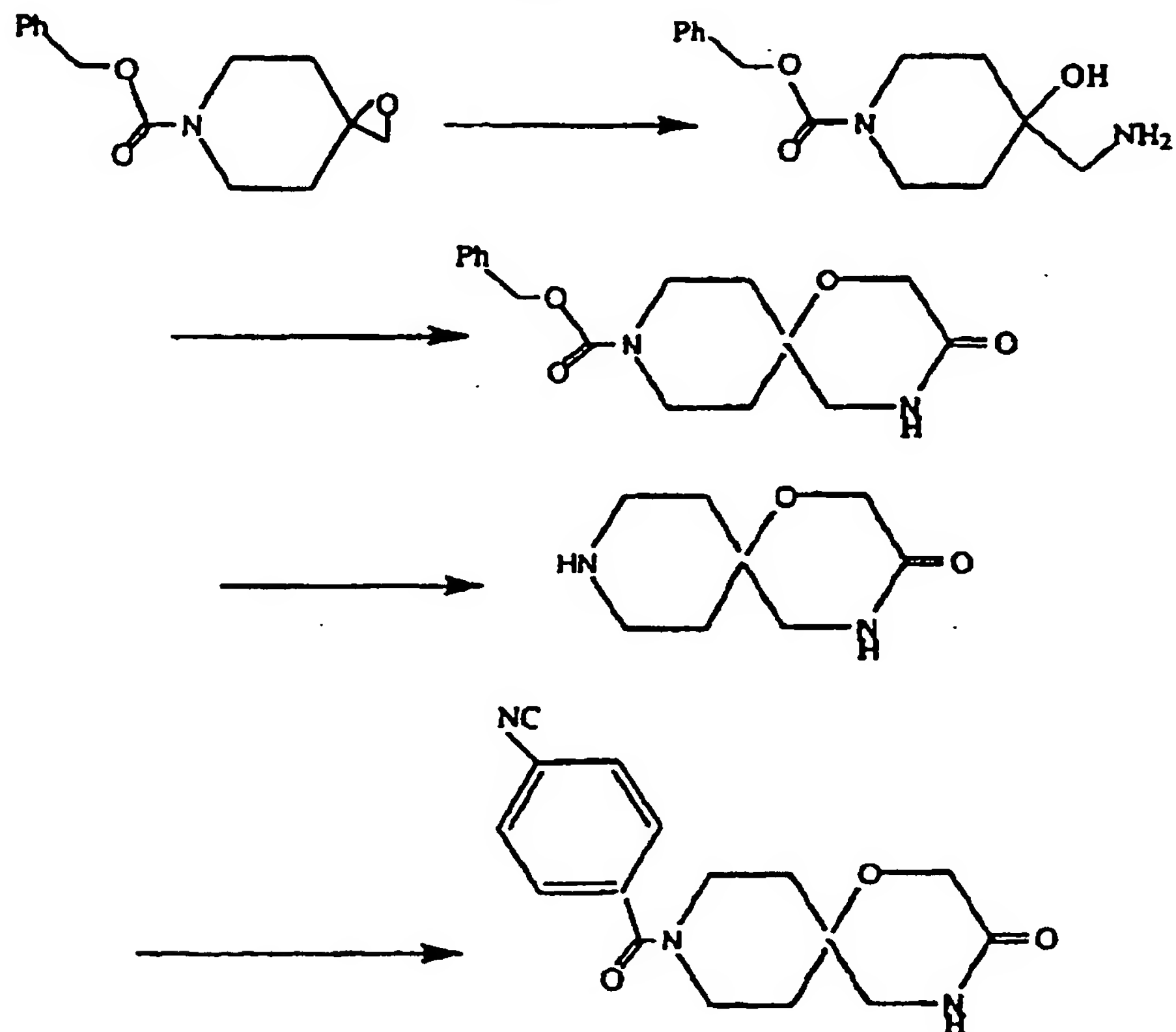
模式図 7

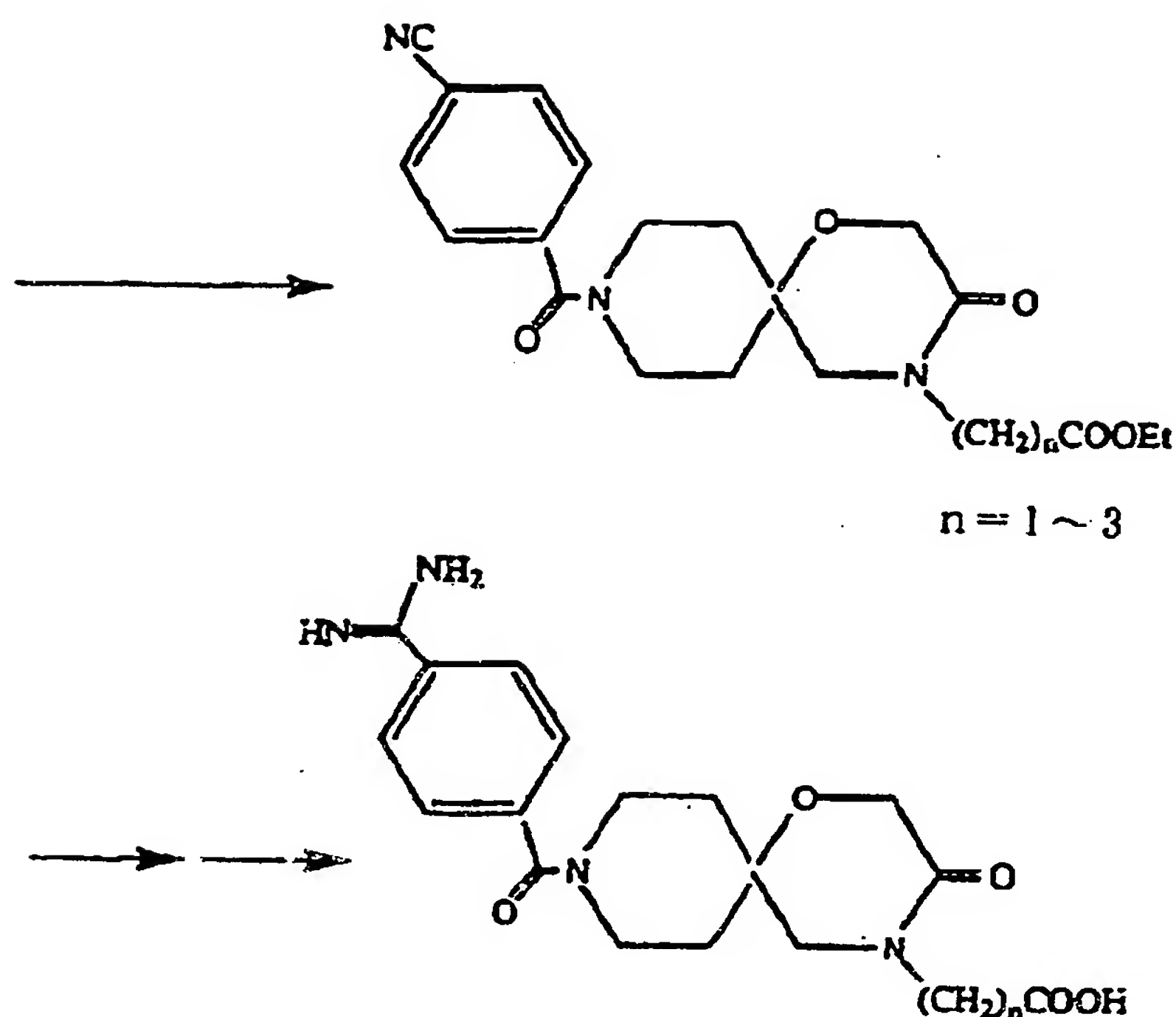


模式図 7 は、8-フェニル-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンの合成を示す。1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-オールは、DMF 中の 4-クロロベンゾニトリルおよびピペリジン-4-オールの混合物を炭酸ナトリウムの存在下で加熱することによって調製される。その後

のピペリドンへの酸化はDMSO／塩化オキサリルを用いて達成され(A. J. Mancuso, D. Swern, Synthesis 165(1981))、エポキシドは、DMSO中の沃化トリメチルスルホキソニウム／水素化ナトリウムとの反応によって形成される。ω-アミノアルカノエートとの反応による開環後、それに続くスピロ誘導体とアミジノ酸の生成工程は模式図1で述べた方法にしたがって実施される。

模式図 8 A





1-オキサ-4, 9--ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン-3-オンの合成は模式図8Aで述べる(R.D. Clark, J.M. Caroon, D.B. Repke, A.M. Strosberg, S.M. Bitter, M.D. Okada, A.D. Michel, R.L. Whiting, J. Med. Chem. 25: 855(1983))。ベンジル1-オキサ-6-アザスピロ〔2. 5〕オクタン-6-カルボキシレートのようなN保護4-メチレンピペリジンエポキシドは、アンモニアのメタノール溶液とともに加熱して開環され、対応する4-アミノメチル-4-ヒドロキシピペリジンを生じる。スピロ二環核はその後の塩化クロロアセチルによる縮合によって形成される。酢酸中のHBrによるベンジルオキシカルボニル基の除去後、このスピロピペリジンを塩化4-シアノベンゾイルでアシル化する。その後のω-ハロゲノアルカノエートによるアルキル化、アミジンの生成およびエステルの切断の工程は前述の模式図で述べたように実施される。

模式図8B



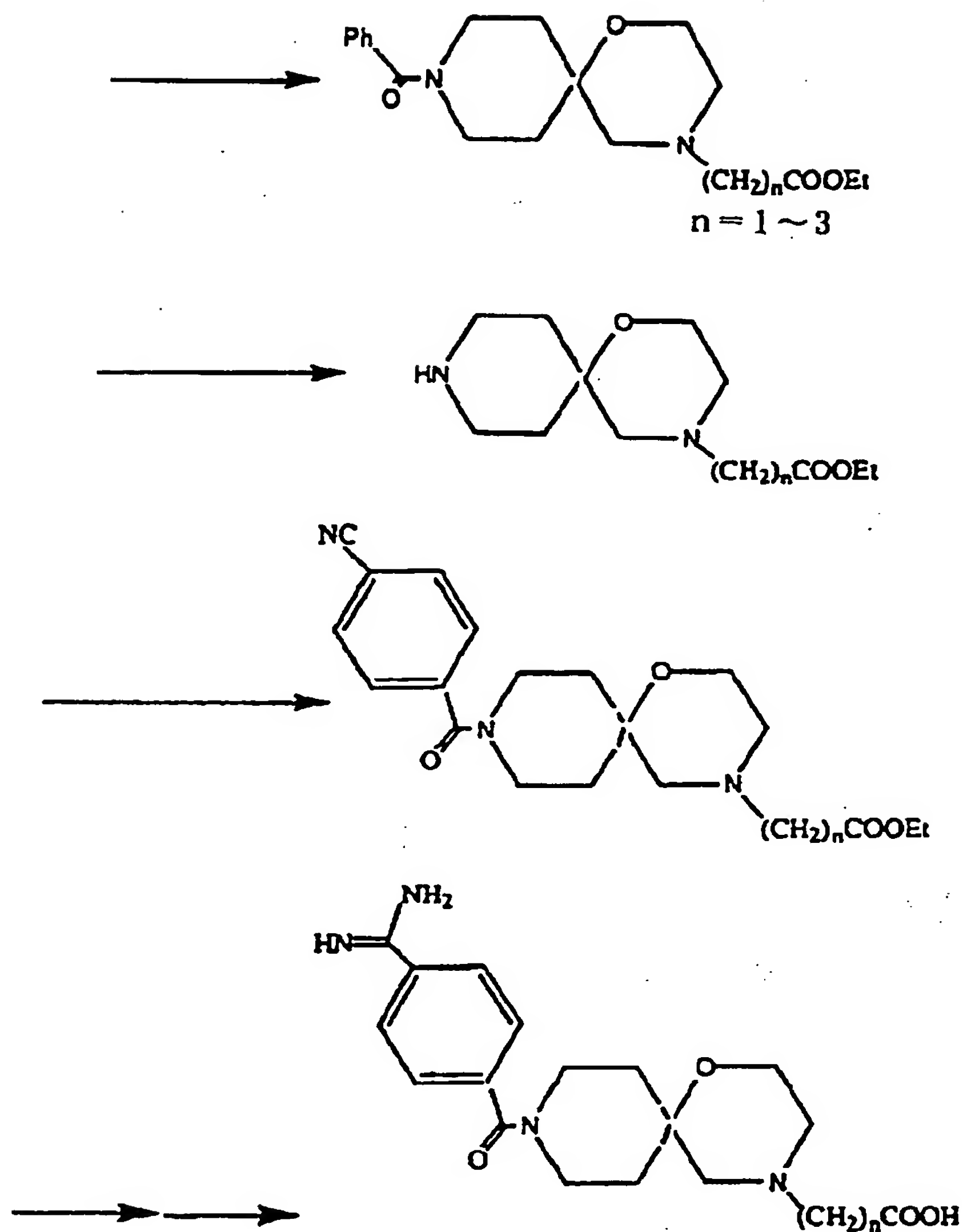
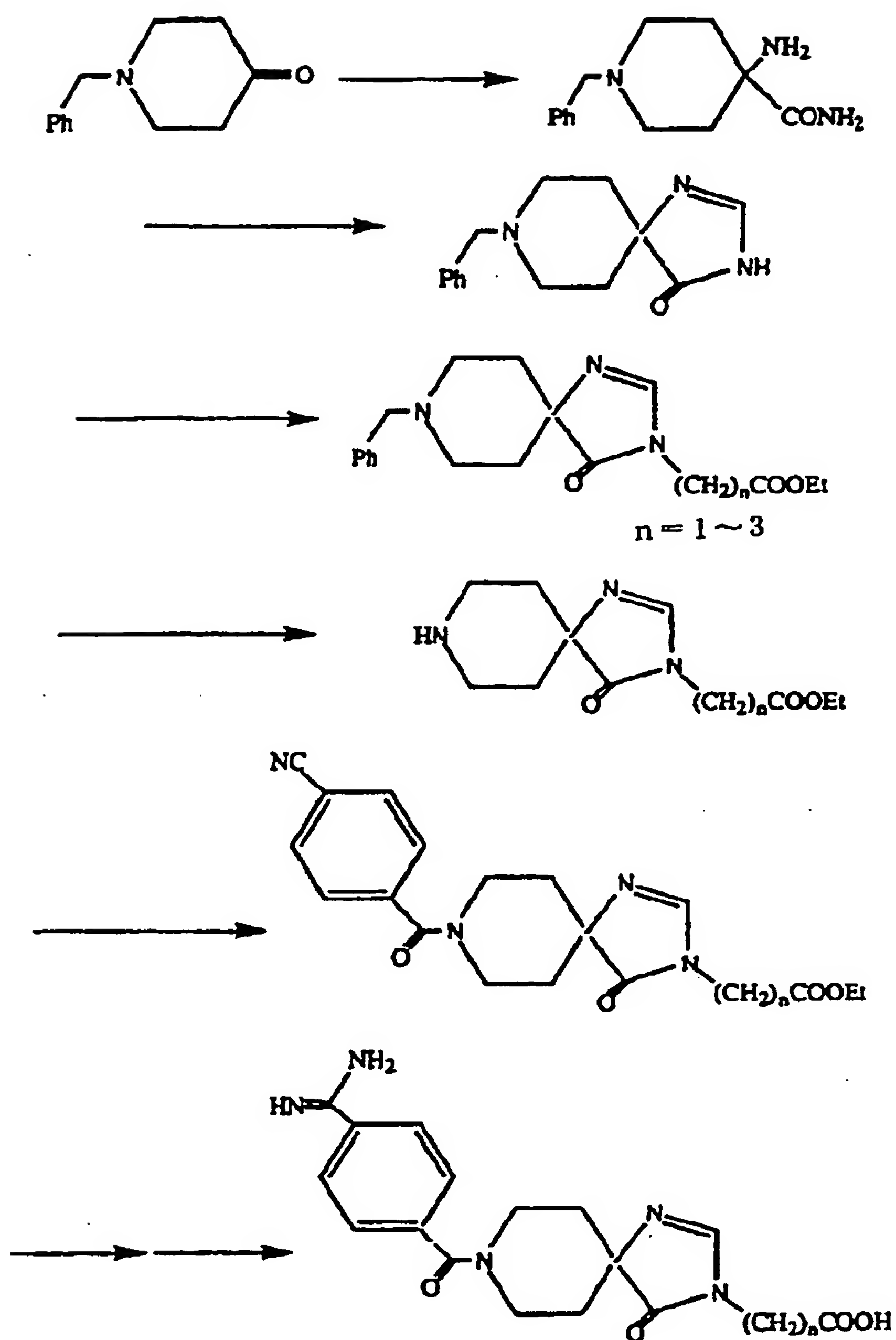


図8Bは関連する1-オキサー4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンの合成を示す。これらは、N(9)保護1-オキサー4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン-3-オンの水素化リチウムアルミニウムによる還元によって調製される。 ω -ハロゲノアルカノエートによるアルキル化後、保護基を除去し、一連の工程の最終工程は模式図8Aにしたがって実施される。

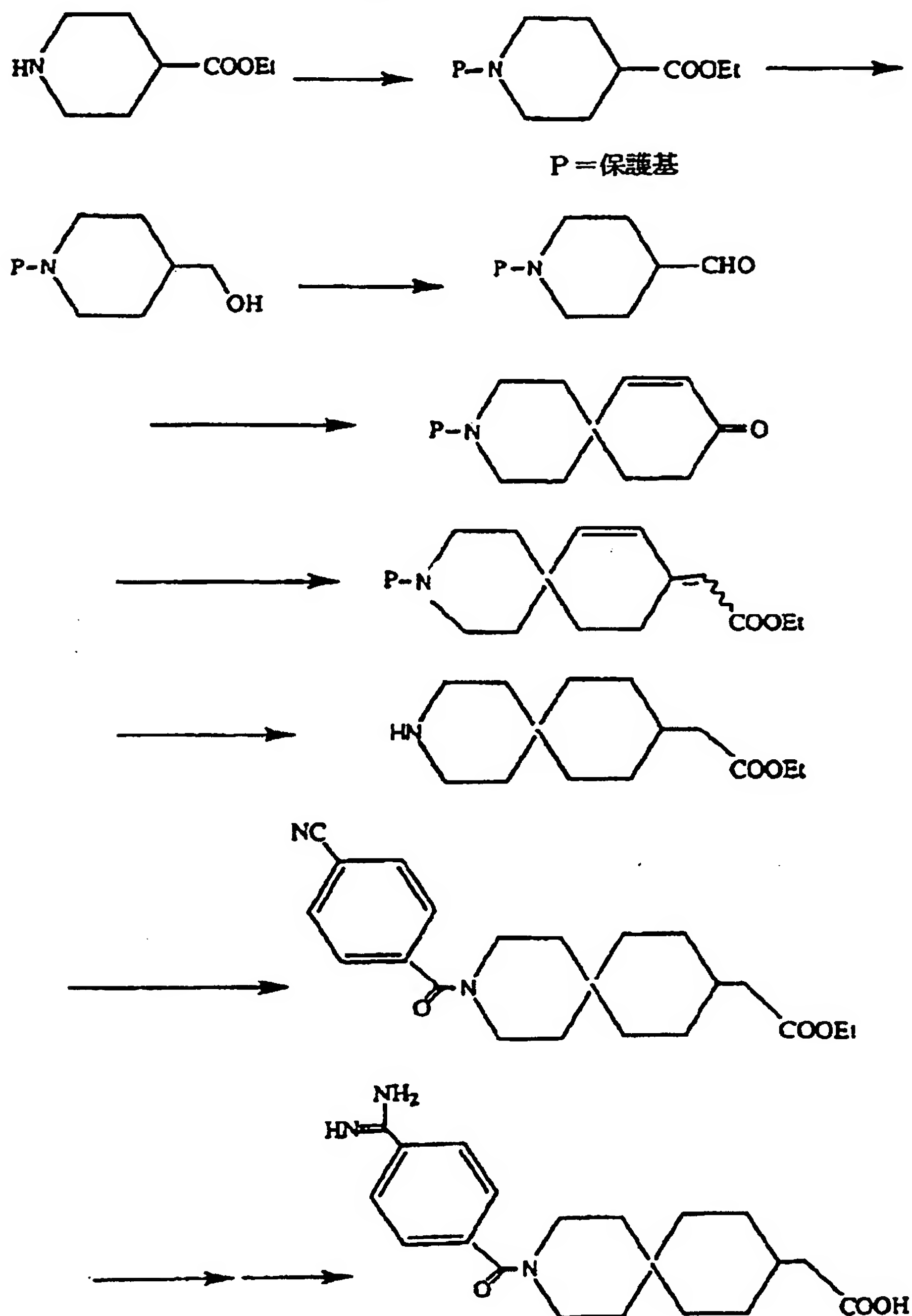
模式図9



1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デクー1-エン-4-オンの合成を
 模式図9で述べる(C.A. Bernhartら、J. Med. Chem. 36:3371(1993); C. del Ca
 mpo, E.F. Llana, Org. Prep. Proce. Int. 22:514(1990))。保護4-アミノピ
 ペリジン-4-カルボキサミドは、N-ベンジルピペリジン-4-オンのような
 対応するピペリジン-4-オンにシアン化カリウムを添加し、続いてニトリル中
 間体の水素添加によって調製される。スピロ二環核はトリエチルオルトホルマー

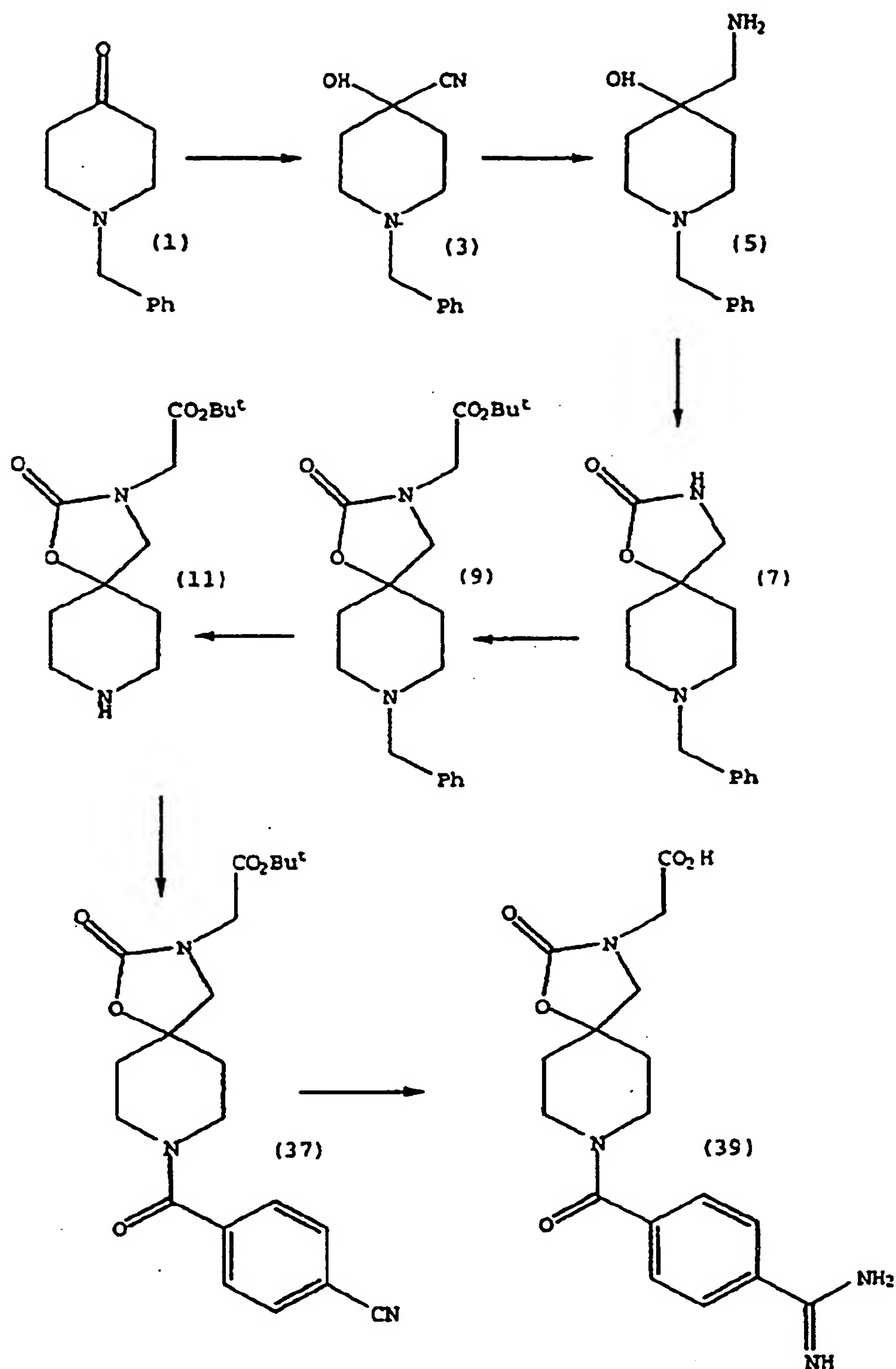
トとともに加熱するか、または気体状ホルムアルデヒドと反応させて得られる。
 この3位の窒素をω-ハロゲノアルカノエートでアルキル化し、ベンジル基を
 水素添加によって除去する。塩化4-シアノベンゾイルによるアシル化の後、ア
 ミジノカルボン酸を前述の模式図で述べた方法にしたがって調製する。

模式図 10



模式図10は、(3-アザースピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル) 酢酸誘導体の合成を述べる。ベンジルククロホルメートによるエチルISONIPECATEの保護の後、エステルを水素化リチウムアルミニウムで還元し、続いて塩化オキサリル/DMSOでスワーン(Swern)酸化によって対応する4-ホルミルピペリジンを得る。水酸化カリウムを用いて塩基性条件下で1-ブテン-3-オンによって凝縮してスピロ誘導体を生成し、さらに、ジエチル(エトキシカルボニル)メチルホスホネート/水素化ナトリウムを用いて側鎖をホルナー・エモンズ(Horner-Emmons)反応によって導入する。二環核および環外二重結合を飽和し、保護基を木炭上の水酸化パラジウムによって触媒的に水素添加して除去する。その後の塩化4-シアノベンゾイルによるアシル化、アミジン生成およびエチルエステルの水解は前述の模式図で述べた方法によって実施される。

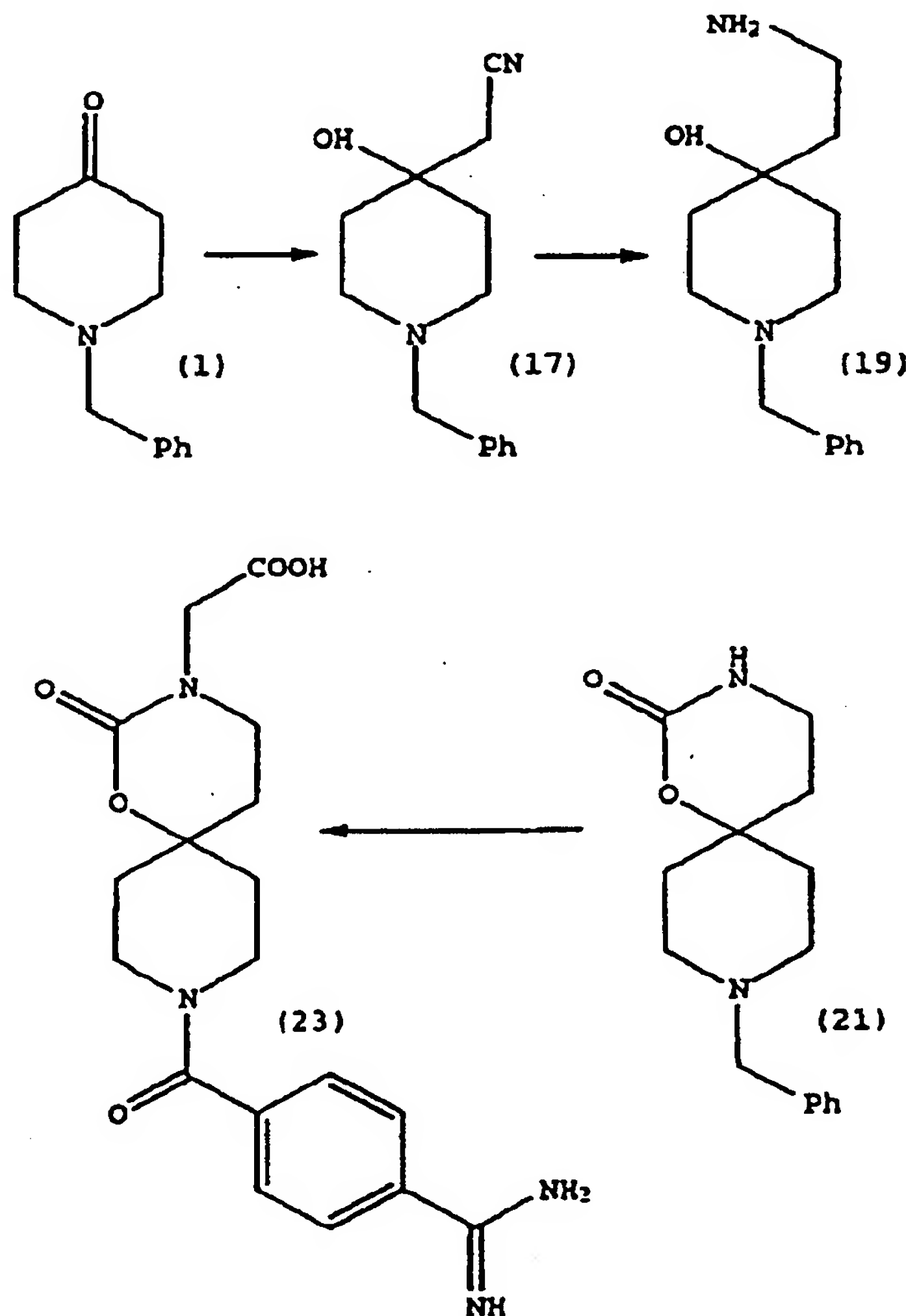
模式図11a



模式図 11 a は 6, 5 スピロ縮合ピペリジノールカルバメートの調製を述べるが、この場合、カルバメートの窒素は酢酸残基で置換され、ピペリジンの窒素はベンゾアミジンでアシル化される。最初の工程では、4-ピペリドン (1) を TMS

CNと反応させてシアノヒドリン(3)の生成が得られる。ニトリル部分をLAHで還元しアミノアルコール(5)を提供し、これを用いてNaHの存在下で炭酸ジエチルと反応させ、最後にスピロカルバメート(7)が生成される。カルバメートの窒素のアルキル化はNaHおよびアルファブROM酢酸塩で達成されエステル(9)を生じる。触媒による水素添加によってベンジル基を除去して遊離アミン(11)を提供し、これを4-シアノ安息香酸でアシル化して(13)を得る。(13)のニトリル部分を保護アミジンに変換し、そのBoc誘導体として分離する。続いてこの物質をTFAを用いて完全に脱保護して(15)を塩として提供する。

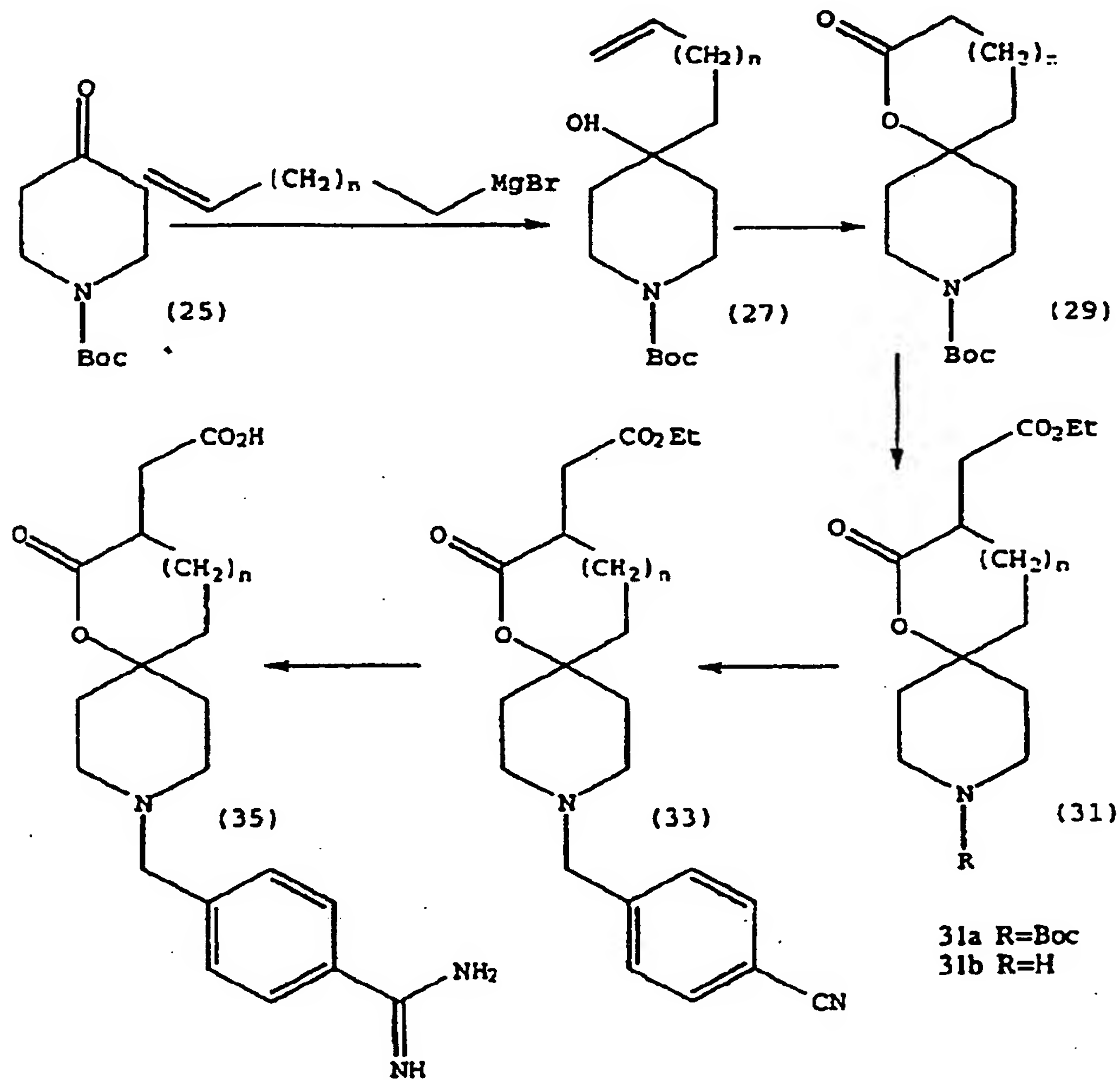
模式図11b



6. 6-スピロ縮合ピペリジノ-カルバメートを含む物質は類似の態様で調製

できる（模式図 1 1 参照）。リチオアセトニトリルを 4-ピペリドンと反応させてアルコール（17）の生成を得る。（1）から（15）の変換について述べた反応一式を用いてこの物質を最終生成物（23）に転換できる。

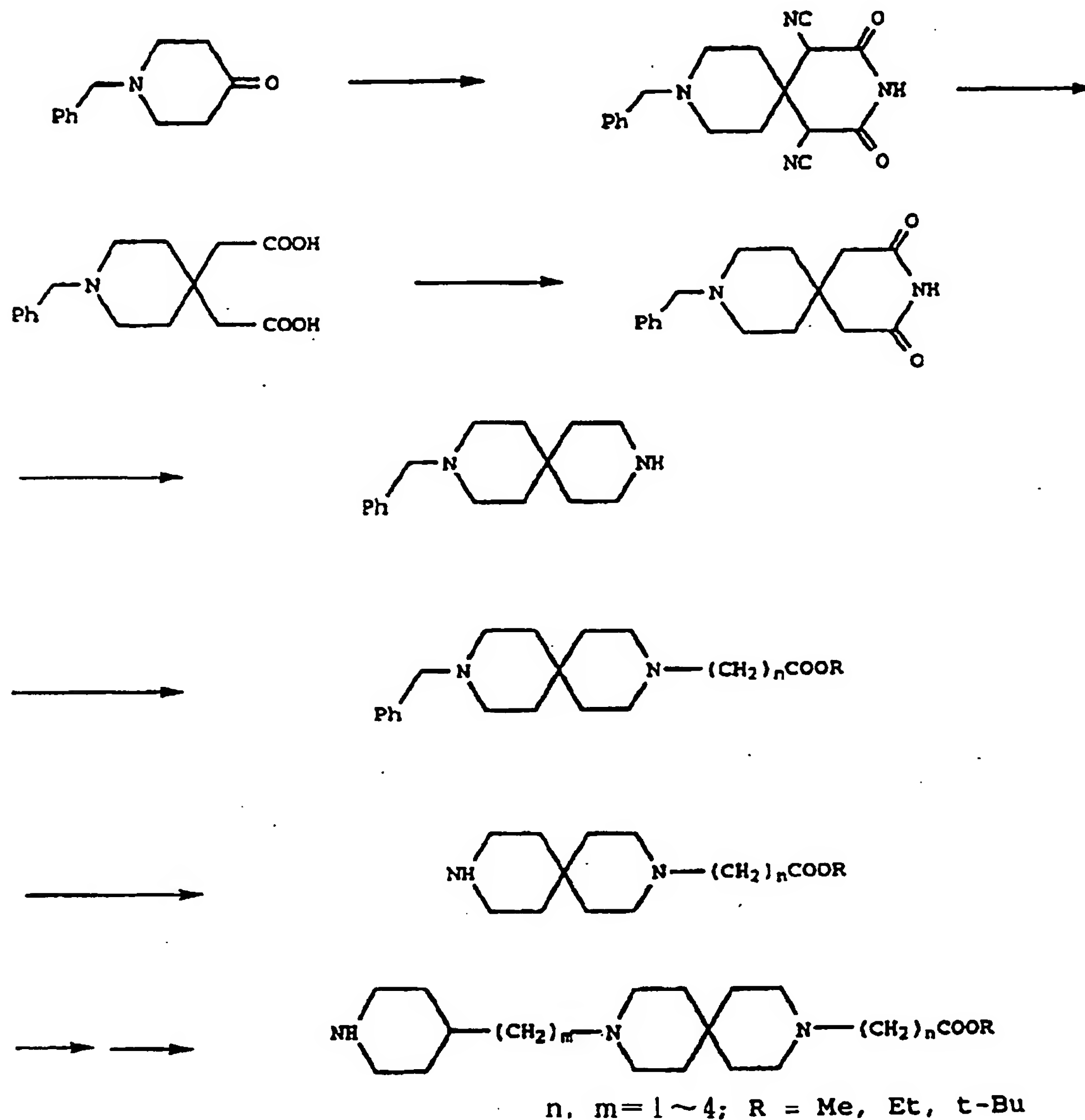
模式図 1 1 c



模式図 1 1 c は二置換 6, 6 および 6, 5 スピロラクトンを含む化合物の調製を示す。最初の工程で、ピペリドン 25 をオレフィングリニャール試薬と反応させて付加物 27 を得る。この物質を過マンガン酸塩で酸化してラクトン 29 を得る。ラクトンエノレートの α -ブロムエステルによるアルキル化によって官能基付加生成物 31 が提供される。Boc 保護基を TFA で除去してアミン 33 を遊離させ、これを 4-シアノ安息香酸でアシル化して付加物 35 を提供することが

できる。チオーピンナー(thio-Pinner)プロトコルを用いてこの分子のニトリル部分をアミジンに変換し、続いて脱保護して化合物 39 を生成できる。

模式図 1 2

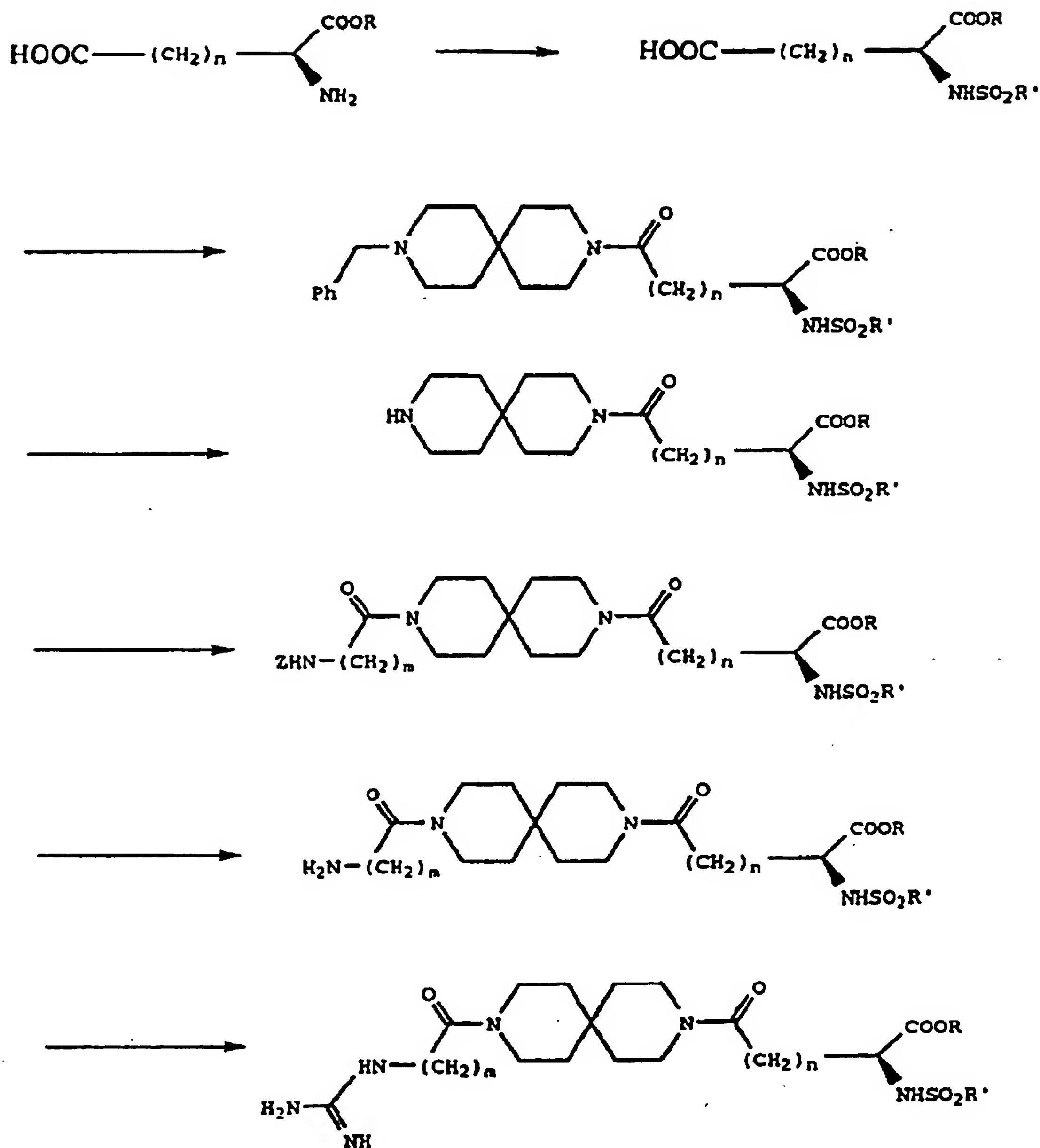


模式図 1 2 は 3, 9-ジアザスピロー〔5. 5〕ウンデカン化合物の調製を示す。ジアザスピロ骨格は既知の方法にしたがって調製される (S.M. McElvain & R.E. Lyle, Jr., J. Am. Chem. Soc., 32:1966(1967))。中間体ジアザスピロ環状化合物は ω -ハロアルカノイドによってアリキル化される。ベンジル基の除去

後、これをN保護-4-(ω -ハロアルキル)ピペリジンによって、または対応するピペリジンによってアルキル化する。これらは、下記の実施例で示すように

水素添加によってピペリジンに容易に還元される。同様な態様で、適切なスペーサーを有する他のいずれの塩基性残基も調製される。

模式図 13



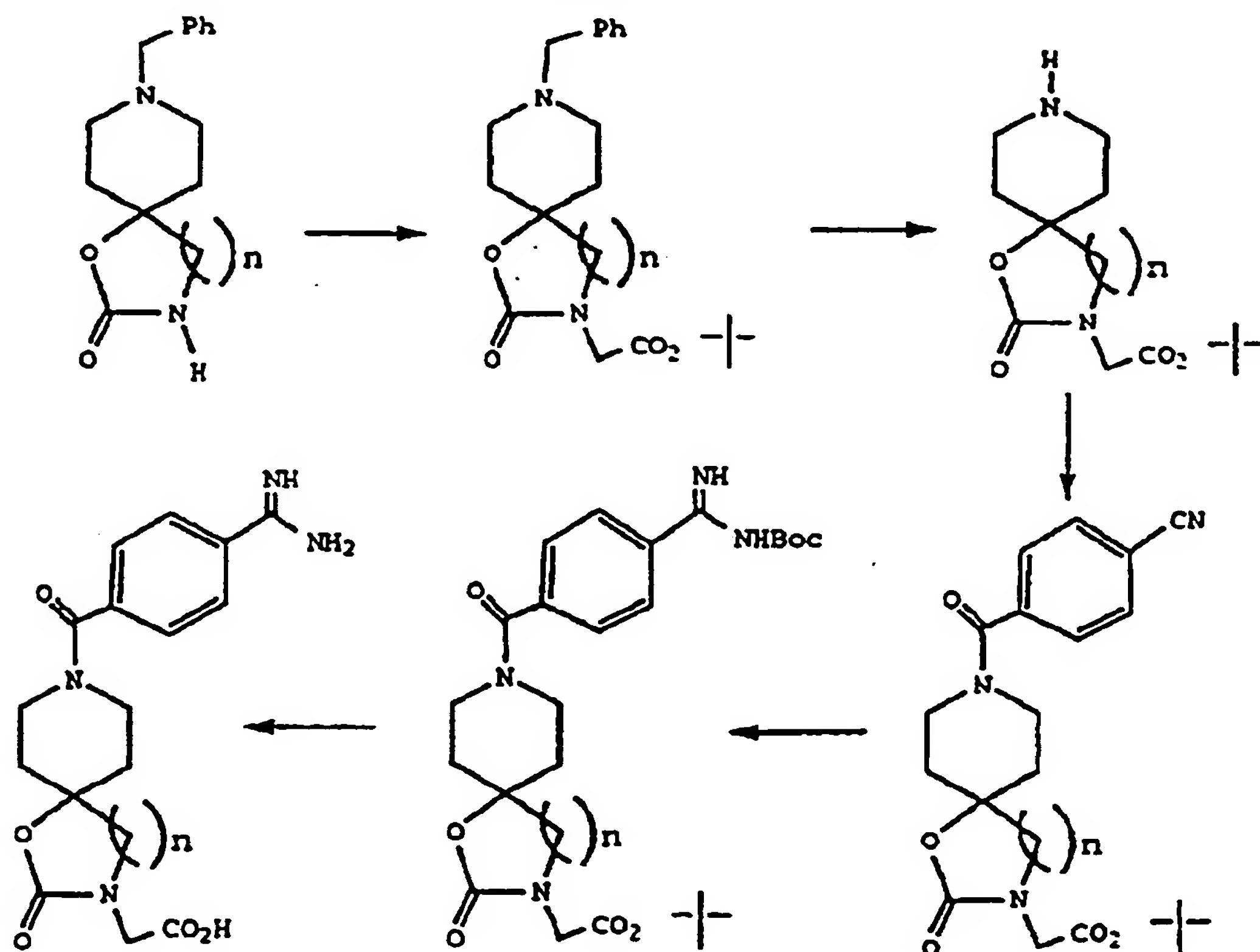
$n = 1, 2 ; m = 1 \sim 4 ; R = \text{Me}, \text{Et}, t\text{-Bu} ;$

$R' = (\text{置換}) \text{Ph}, \text{アルキル} ; Z = \text{保護基}$

アスパラギン酸 ($n=1$) もしくはグルタミン酸 ($n=2$) の 1-モノエステル、これらモノエステルの N 保護誘導体または他の同様に保護された化合物は市販されているか、またはこれまでに文献に記載されている (以下を参照のこと: Gregoryら、J. Chem. Soc. (c), 715(1968); Olsenら、J. Org. Chem., 49:3527 (1984); Yang & Menifield, J. Org. Chem., 41:1032(1976); Taschnerら、Lieb

igs Ann. Chem., 646:123, 125, 127, 134(1961))。これらの化合物は、塩化スルホニルで反応させてスルホンアミドに連結される。好ましい塩化スルホニルは塩化ベンゼンスルホニルまたは塩化n-ブタンスルホニルである。模式図12の3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン化合物はこれらの中間体によってアシル化され、続いて保護基が除去される。これは、保護基（例えばt-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル）を有するN保護ω-アミノカルボン酸によってアシル化される。保護基を除去し、遊離アミンをグアニジンに変換する。このグアニジンは場合によって、例えばN, N'-ビス（t-ブトキシカルボニル）チオウレアおよび重金属塩（例えば銅または水銀）との反応による標準的な方法を用いて保護される。

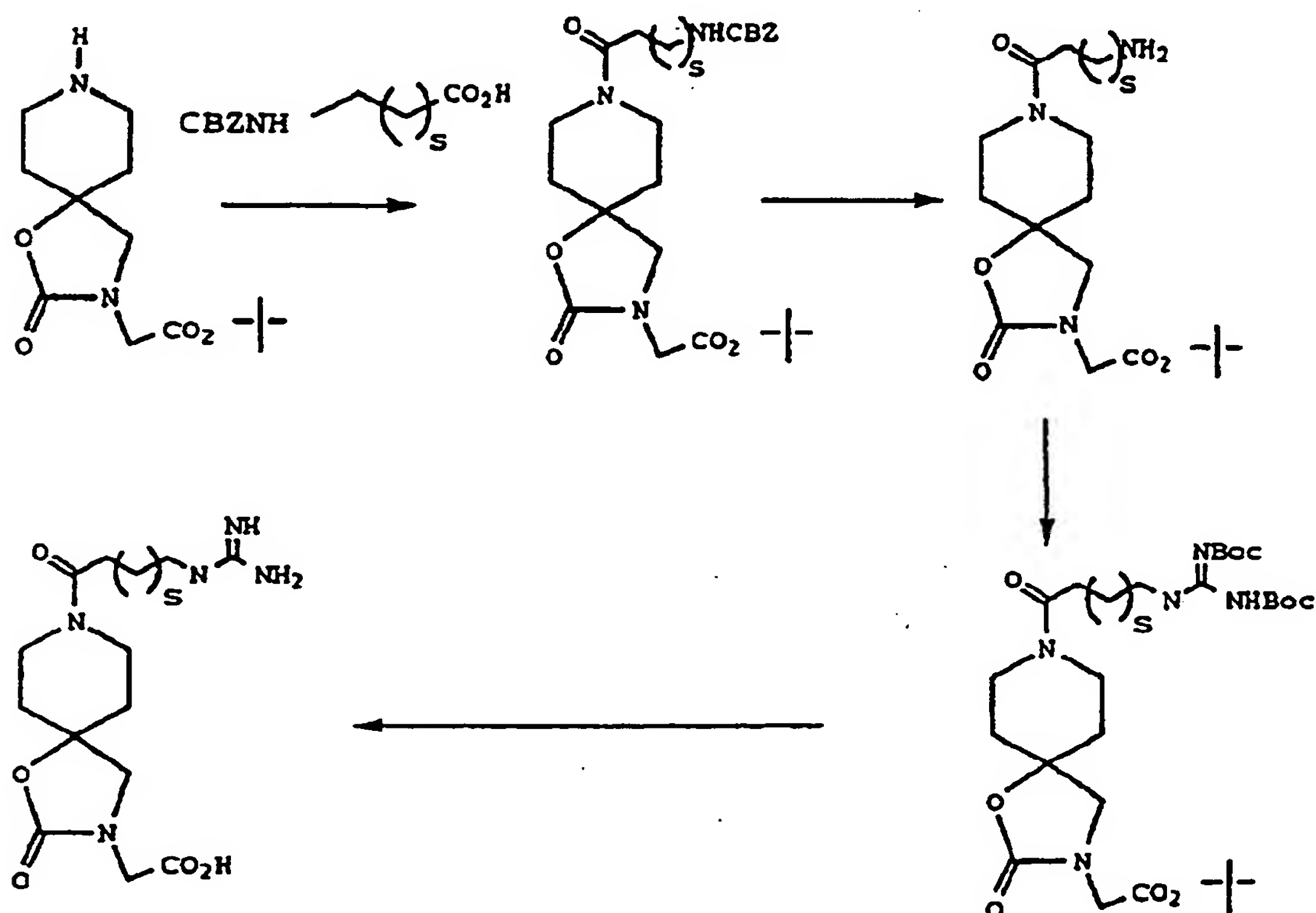
模式図 1 4



模式図14は、ピペリジン窒素上の塩基性残基の置換およびカルバメート窒素上の酸性残基の置換を有する6, 5 (n=1) および6, 6 (n=2) スピロカルバメートの調製の概略を示す。保護化合物は、中性溶媒（例えばテトラヒド

ロフラン) 中で水素化ナトリウムにより脱プロトンし、さらに生じたナトリウム塩を α -ハロエステルと反応させてモノ置換生成物を提供する。続いてこれらの化合物を脱保護して第二アミンを得る。その後これらの物質をアシル化し、N-アルキル化、N-アシル化中間生成物を得る。改変チオーピンナー(thio-Pinner)工程を用いてニトリル基をアミノ基に変換する。より具体的には、チオアミドを生成させるニトリルの反応に続いて沃化メチルでS-アルキル化を実施し、その後アンモニアで置換する。好ましくは、中間体化合物を分離せず、ジ-tert-ブチルジカルボネートと反応させて保護アミジンを得る。これらの中間体化合物を(例えばトリフルオロ酢酸で)完全に脱保護して所望の生成物を得る。

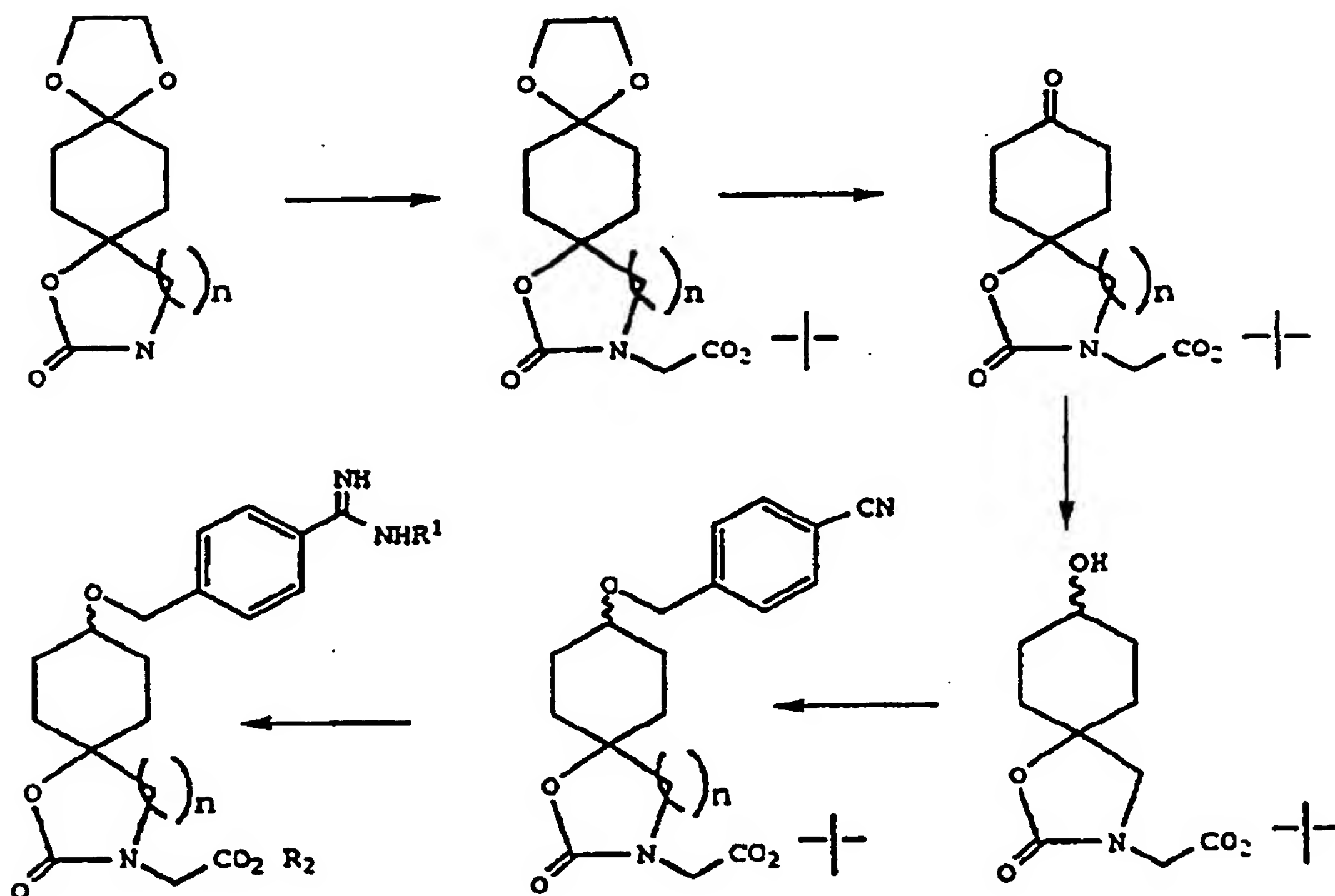
模式図 1 5



模式図 1 5 は、ピペリジン窒素上にアルキルグアニジンの置換、およびカルバメート窒素上に酸性残基の置換を有する 6, 5 スピローカルバメートの調製の概略を示す。模式図 1 4 で述べたように調製した中間化合物を保護アミノ酸でアシル化して中間アミド化合物を提供する。続いて保護基を化学の分野で周知の反応

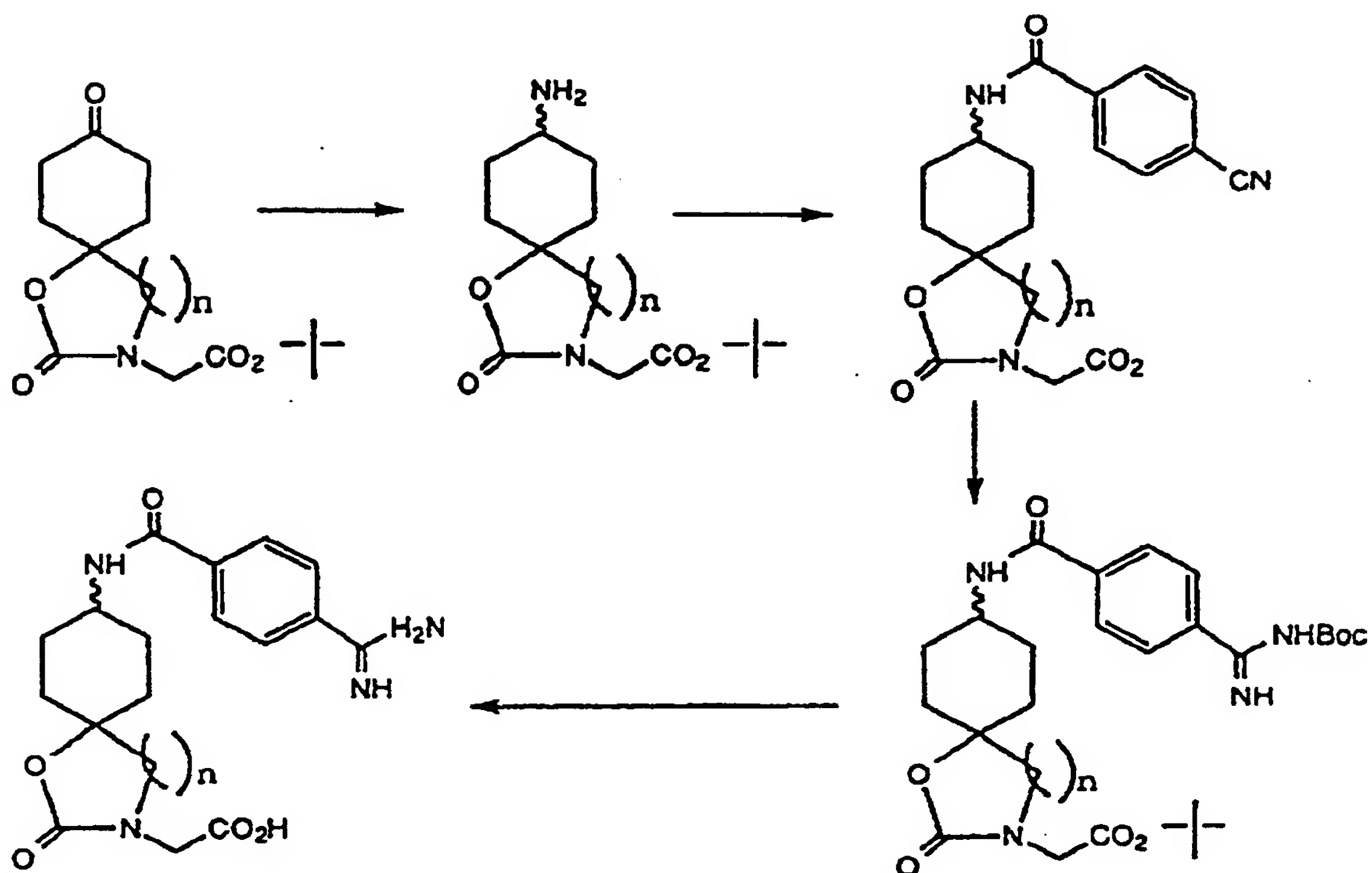
を用いて除去し、物質をグアニル化して完全に保護された中間化合物を得る。例えばトリフルオロ酢酸による完全な脱保護で所望の化合物が提供される。

模式図 1 6



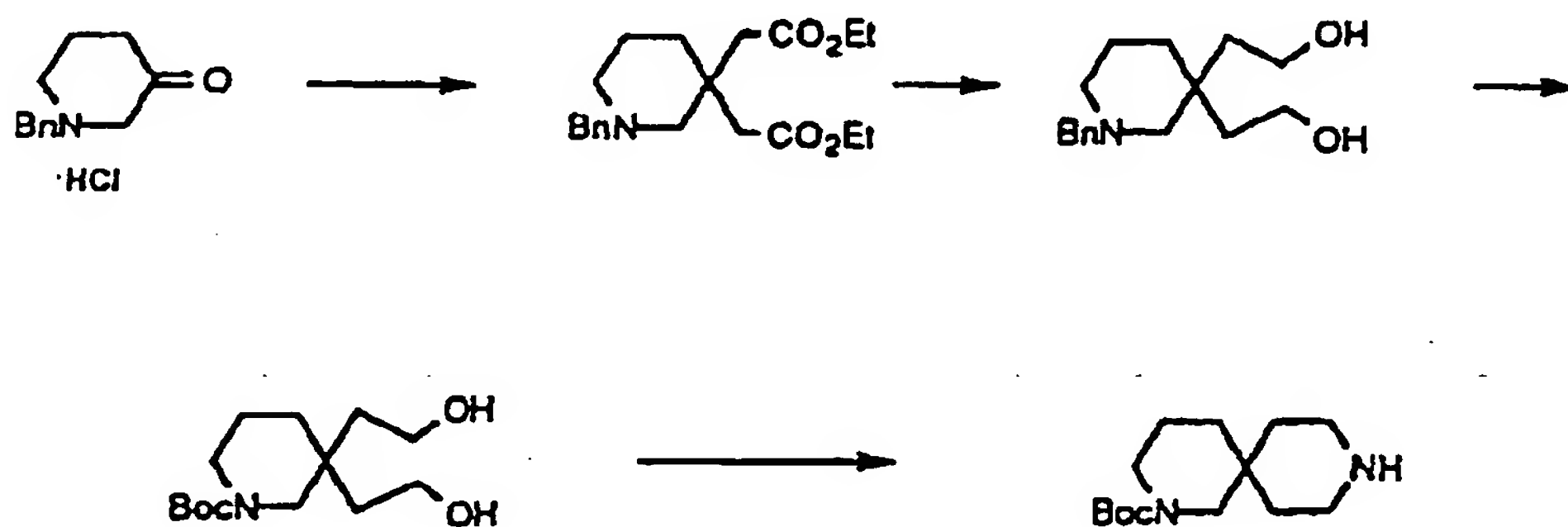
模式図 1 6 は、酸素で連結された塩基性基を含むスピロカルバメートの合成を示す（式中 n は 1 または 2）。出発化合物を、強塩基（例えば水酸化ナトリウム）およびアルキル化剤（例えば α -ブロム- t -ブチルアセテート）と反応させて窒素上でアルキル化する。続いてケトン官能基に対する保護基を除去し、このケトンに水素化物還元剤（例えば水素化硼素ナトリウム）で還元して、アルコール混合物を提供する。このアルコールを臭化 4-シアノベンジルでアルキル化し、さらに生じた化合物を保護アミジンに転換する。

模式図 1 7

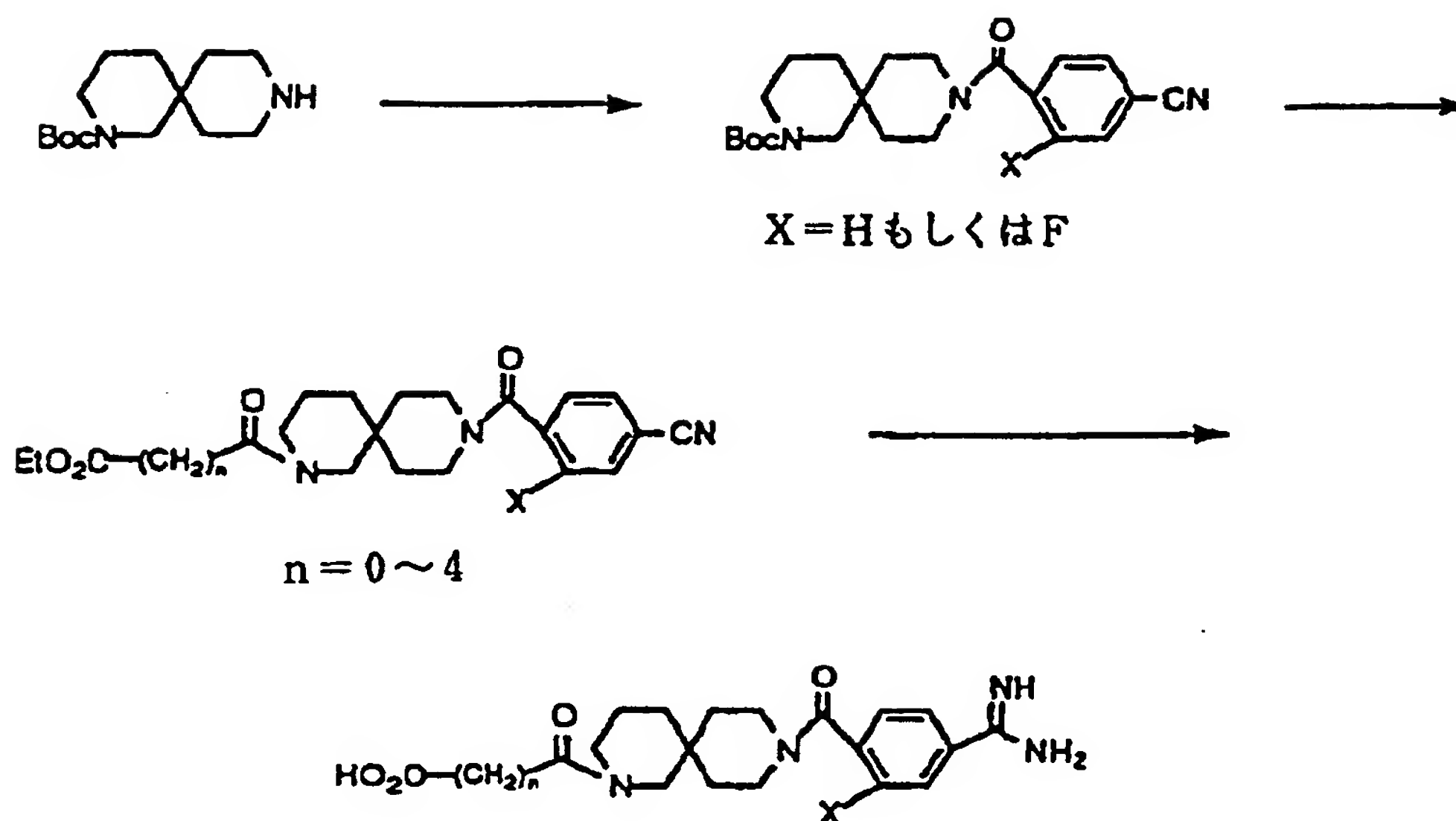


模式図 17 は、飽和環にアミド連結塩基性基を含むスピロカルバメートの合成を示す。模式図 16 で示したように調製した中間体ケトンには、アミンおよびナトリウムシアノボロハイドライドで還元によってアミノ化される。この中間体化合物を 4-シアノ安息香酸でアシル化してアミド中間体を提供する。このアミドを化学分野で周知の方法を用いて保護アミジンに変換する。生じた化合物を前述の方法を用いて所望の化合物に変換する。

模式図 18

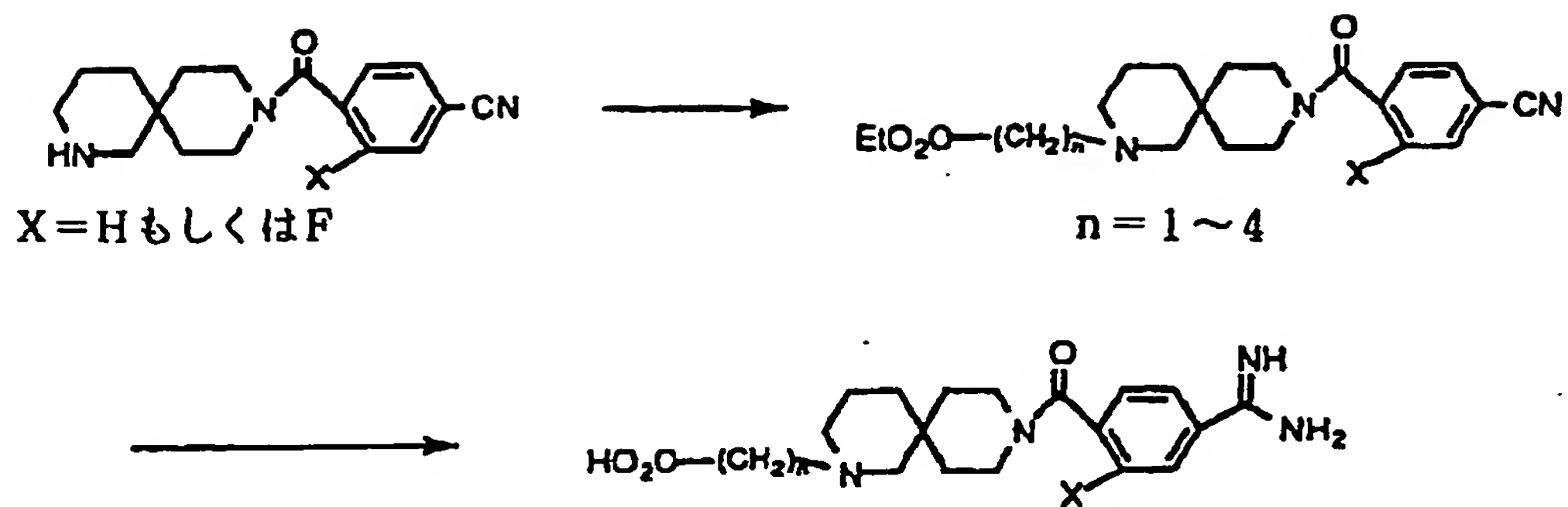


模式図 19



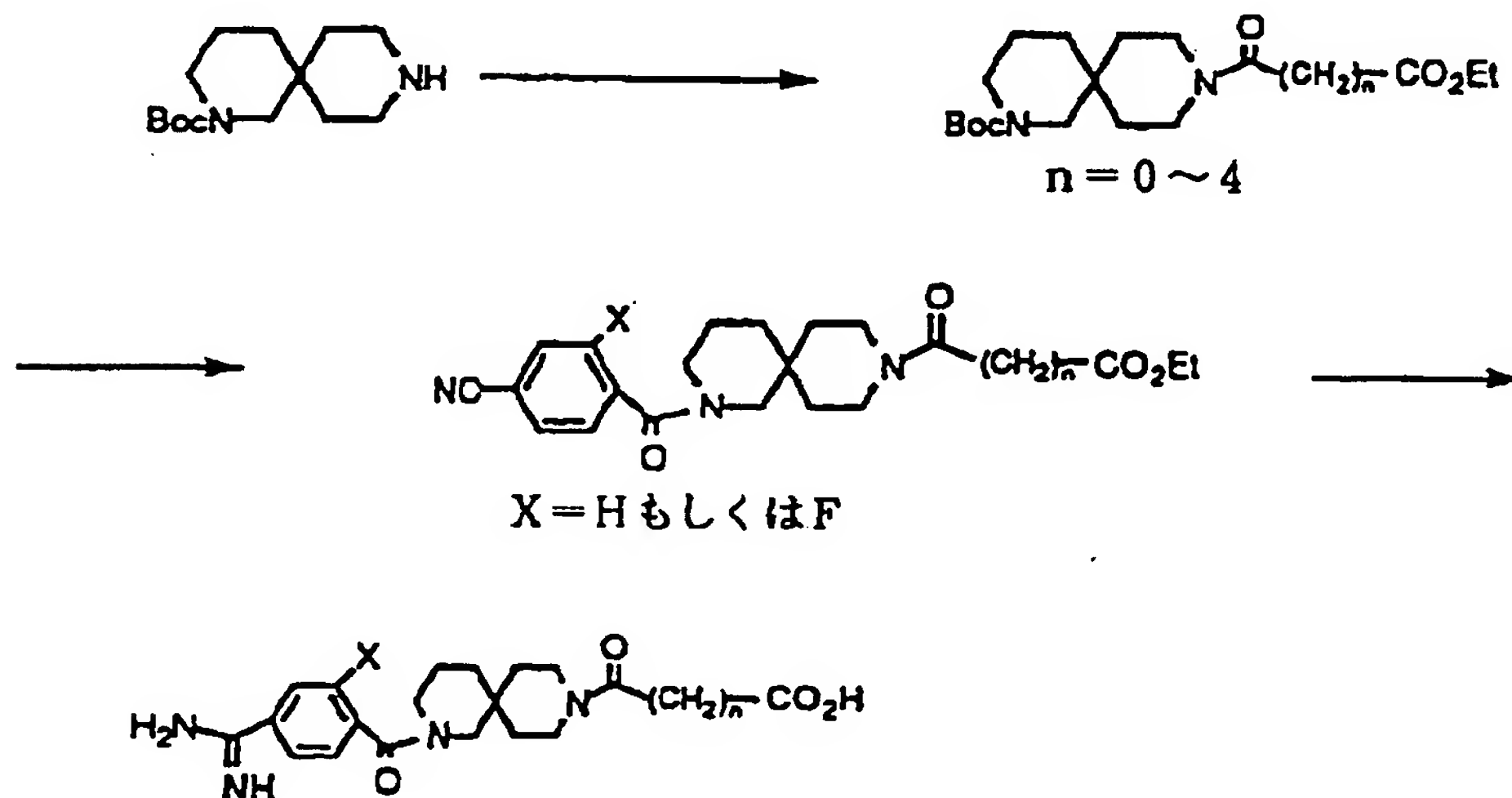
模式図 19 は、2 位の窒素がアシル化された 9-ベンゾイル-2, 9-ジアザ-スピロ〔5. 5〕ウンデカンの合成を示す。2, 9-ジアザ-スピロ〔5. 5〕ウンデカン誘体は実施例 40 で述べるように調製される（米国特許第 5451578 号もまた参照のこと）。例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下で塩化 4-シアノベンゾイル（または塩化 2-フルオロ-4-シアノベンゾイル）でこのモノ保護物質を処理してベンズアミド中間体を得る。保護基をトリフルオロ酢酸で除去し、続いて適切なエステル-酸塩化物（例えば塩化メチルオキサリルまたは塩化メチルアジポイル）でアシル化する。エステルの穏やかな塩基性水解の後で、このニトリルを 3 工程プロトコルを用いてアミジンに変換する：1) トリエチルアミンの存在下でピリジン中で硫化水素による処理；2) アセトン中で沃化メチルによる処理；および 3) エタノール中で酢酸アンモニウムによる処理、その結果アミジノカルボン酸を生じる。

模式図 20



模式図 20 は、2 位の窒素がアルキル化された 9-ベンゾイル-2, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンの合成を示す。模式図 19 のようにベンズアミド中間体中でトリフルオロ酢酸を用いて保護基を除去した後、この第二アミンを適切なハロゲノエステル（例えばブロム酢酸エチルまたは 4-ブロムブタン酸エチル）でアルキル化する。このエステルの穏やかな塩基性水解に続いて、前述の模式図で述べたようにニトリルをアミジンに変換してアミジノカルボン酸が提供される。

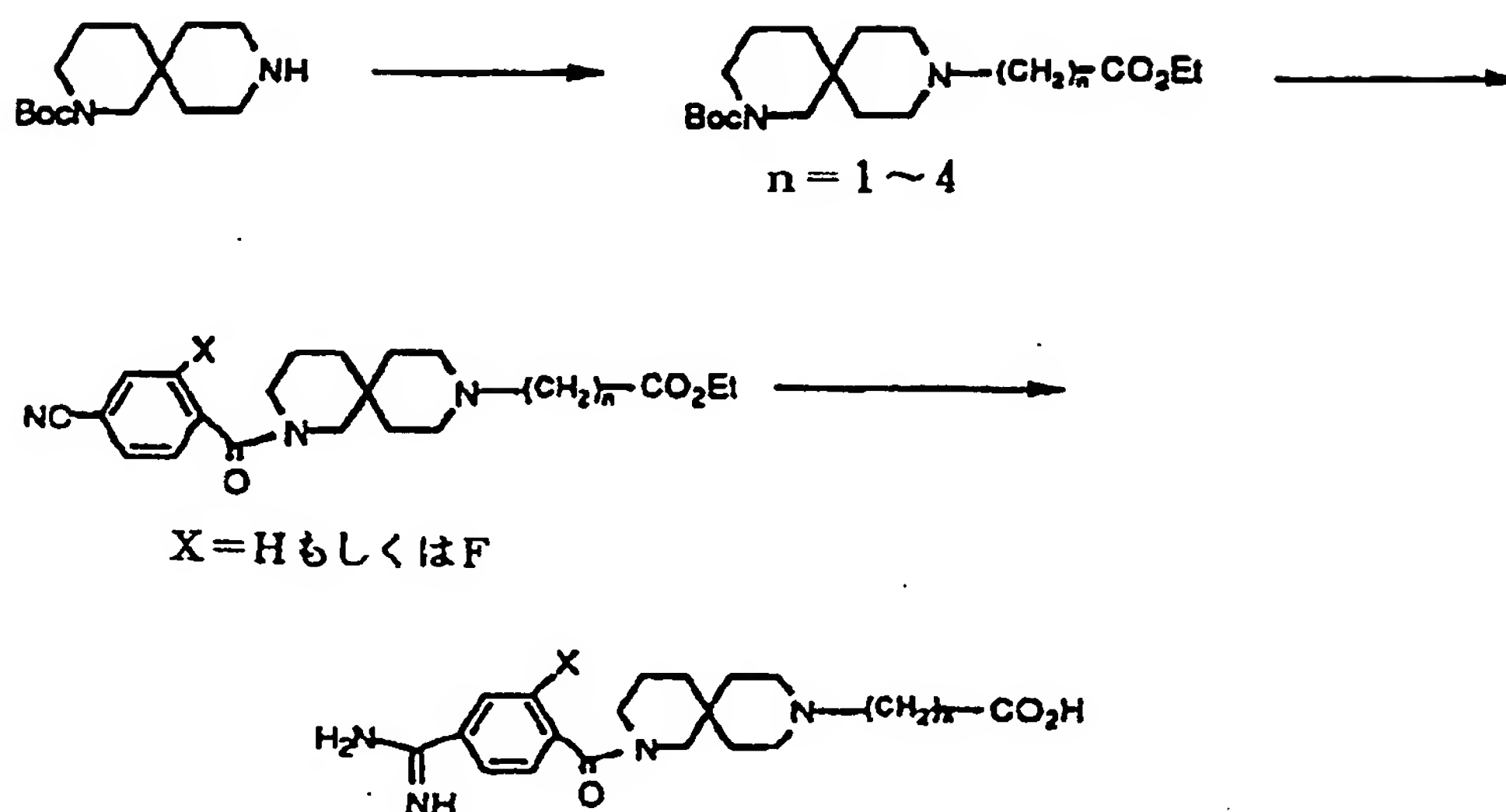
模式図 2 1



模式図 2 1 は、9 位の窒素がアシル化された 2-ベンゾイル-2, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンの合成を示す。このモノ保護 2, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンは、トリエチルアミンの存在下で適切なエステル-酸塩化物でアシル化される。トリフルオロ酢酸による保護基の除去後、塩化 4-シアノベンゾイル（または塩化 2-フルオロ-4-シアノベンゾイル）でアシル化される。エステルの穏やかな塩基性水解に続いて、模式図 19 について前述した

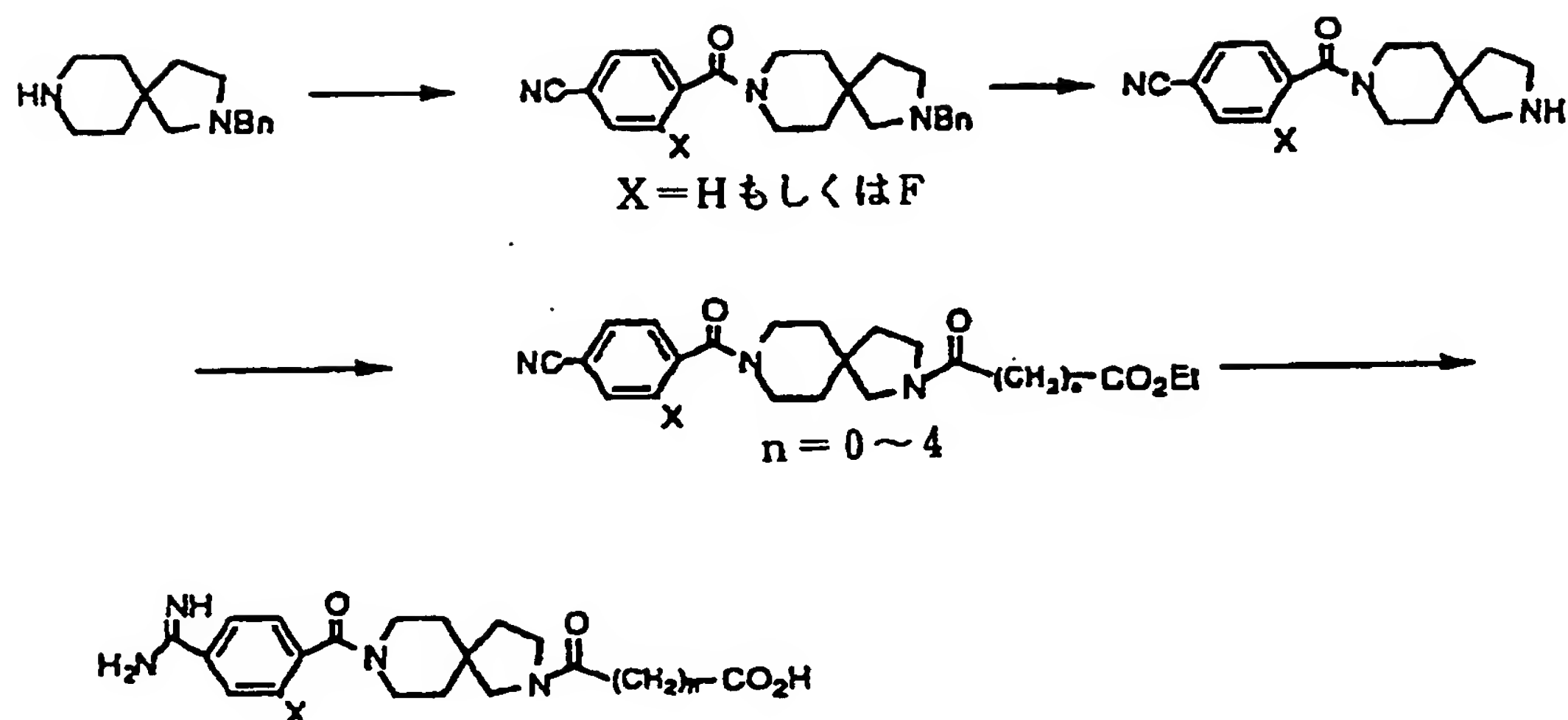
ようにニトリルをアミジンに変換する。

模式図 2 2



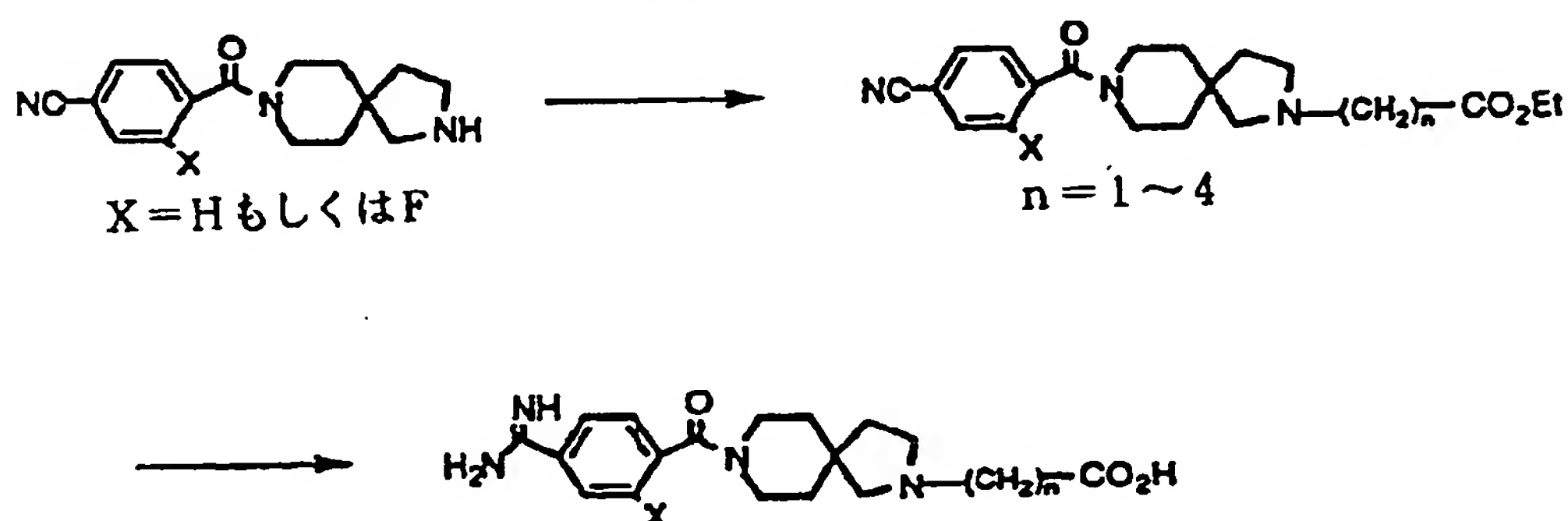
模式図 2 2 は、9 位の窒素がアルキル化された 2-ベンゾイル-2, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンの合成を示す。このモノ保護 2, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンをトリエチルアミンの存在下で適切なハロゲンエステルでアルキル化する。トリフルオロ酢酸による保護基の除去後、塩化 4-シアノベンゾイル（または塩化 2-フルオロ-4-シアノベンゾイル）でアシル化する。エステルの穏やかな塩基性水解に続いて、模式図 1 9 について前述したようにニトリルをアミジンに変換する。

模式図 2 3



模式図 2 3 は、2 位の窒素がアシル化された 8-ベンゾイル-2, 8-ジアザースピロ〔5. 4〕デカンの合成を示す。このモノ保護 2, 9-ジアザースピロ〔5. 5〕ウンデカン核 (J. Med. Chem. 38:3772-3779 (1995) を参照のこと) を塩化 4-シアノベンゾイル (もしくは塩化 2-フルオロ-4-シアノベンゾイル) でアシル化する。木炭上のパラジウムによるベンジル保護基の水解に続いて適切なエステル-酸塩化物でアシル化する。その後の穏やかな塩基性条件下での水解とそれに続く前述のようなニトリルのアミジンへの変換によってアミノカルボン酸が得られる。

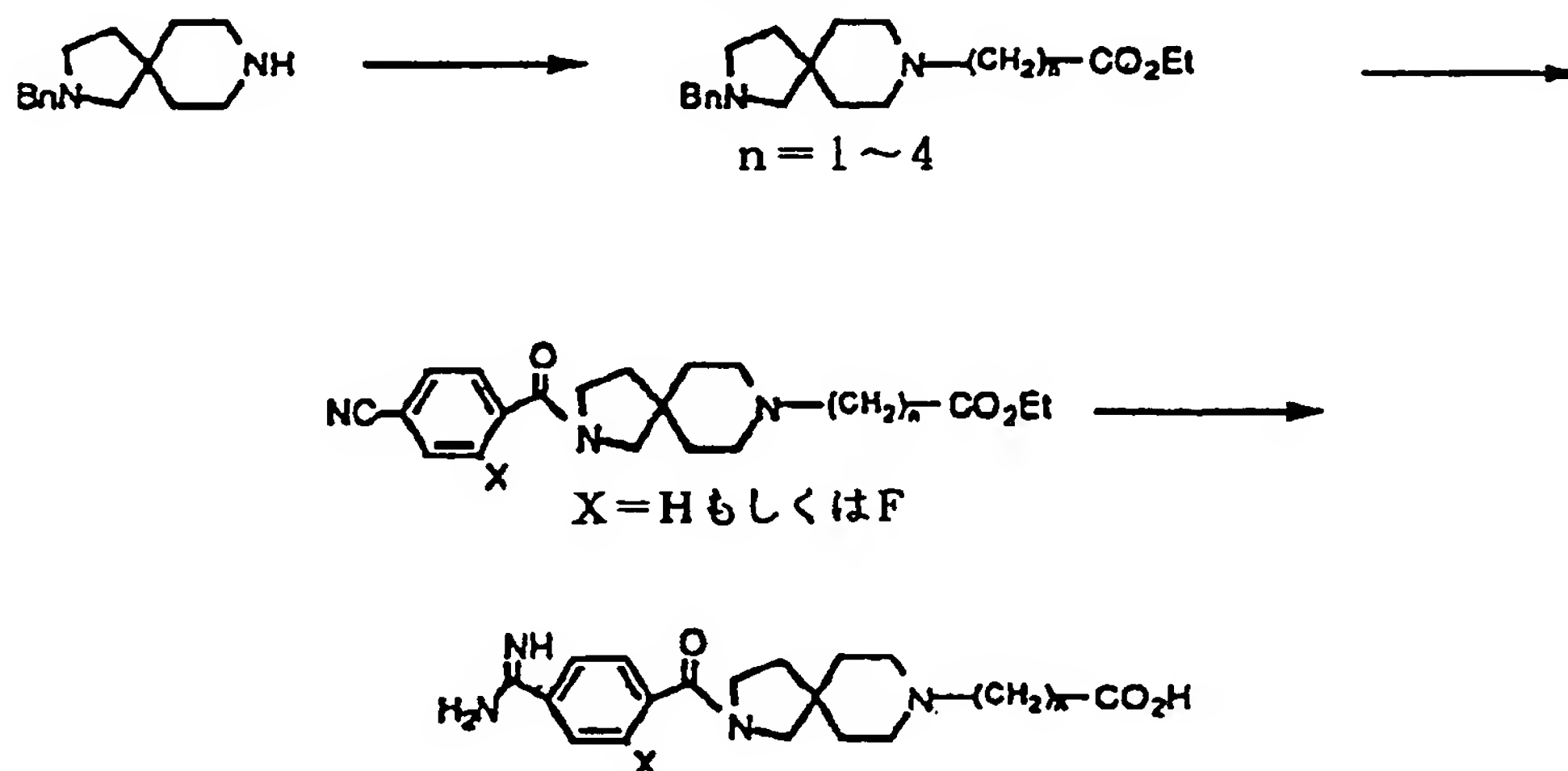
模式図 2 4



模式図 2 4 は、2 位の窒素がアルキル化された 8-ベンゾイル-2, 8-ジアザースピロ〔5. 4〕デカンの合成を示す。木炭上のパラジウムによるベンジル保護基の水解後に適切なハロゲノエステルでアルキル化する。アミノカルボン酸は、エステルの水解と前述のようにそれに続くニトリルからアミジンへの変換に際して得られる。

[illegible]

模式図 26

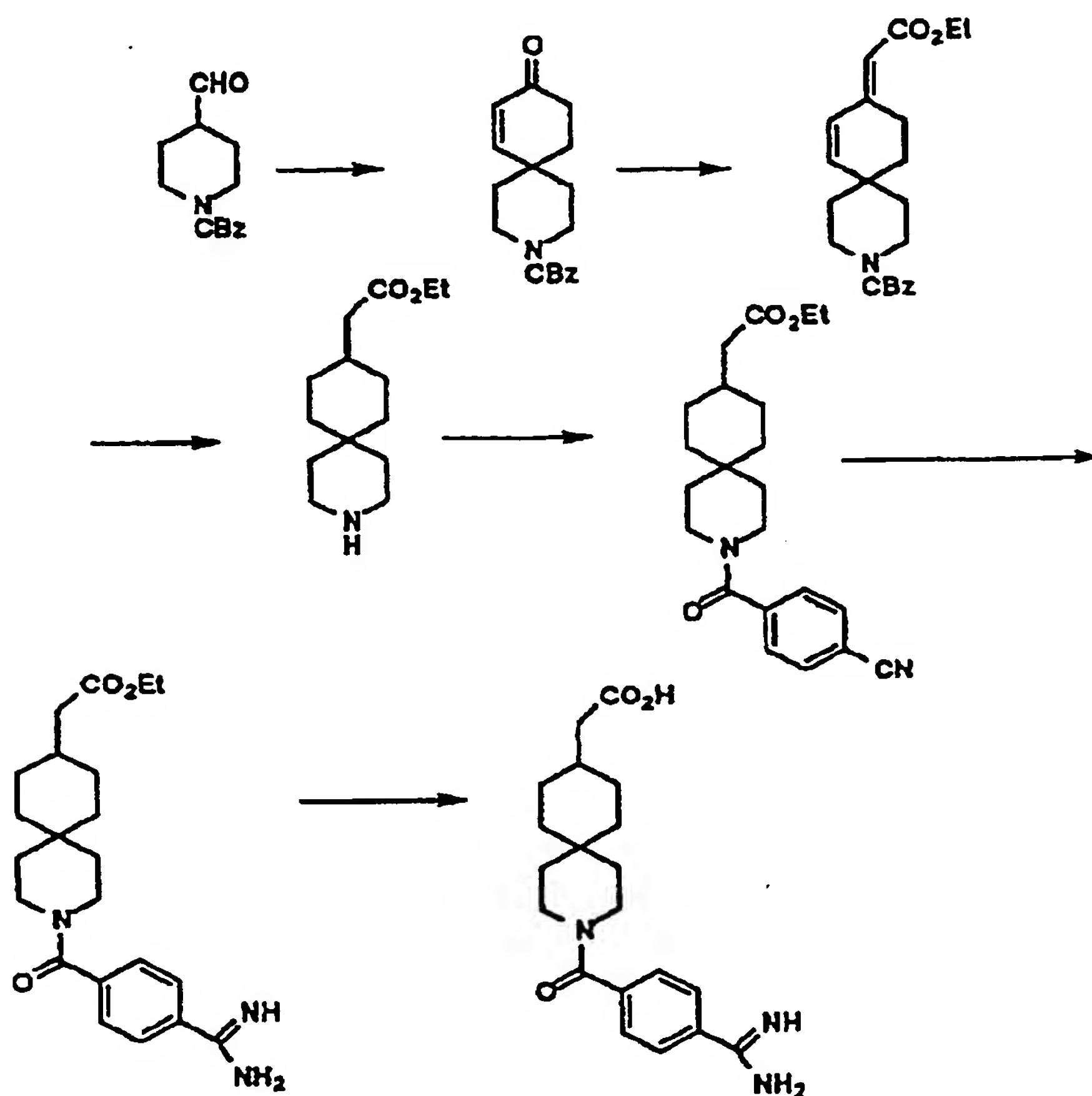


Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

ザースピロ〔5. 4〕デカンの合成を示す。このモノ保護2, 8-ジアザースピロ〔5. 4〕デカンを適切なハロゲノエステルでアルキル化する。木炭上のパラ

ジウムによるベンジル保護基の水解に続いて塩化4-シアノベンゾイル（または塩化2-フルオロ-4-シアノベンゾイル）でアシル化する。穏やかな塩基性条件下でのエステルの水解と模式図19において前述のようにそれに続くニトリルからアミジンへの変換によってアミノカルボン酸が得られる。

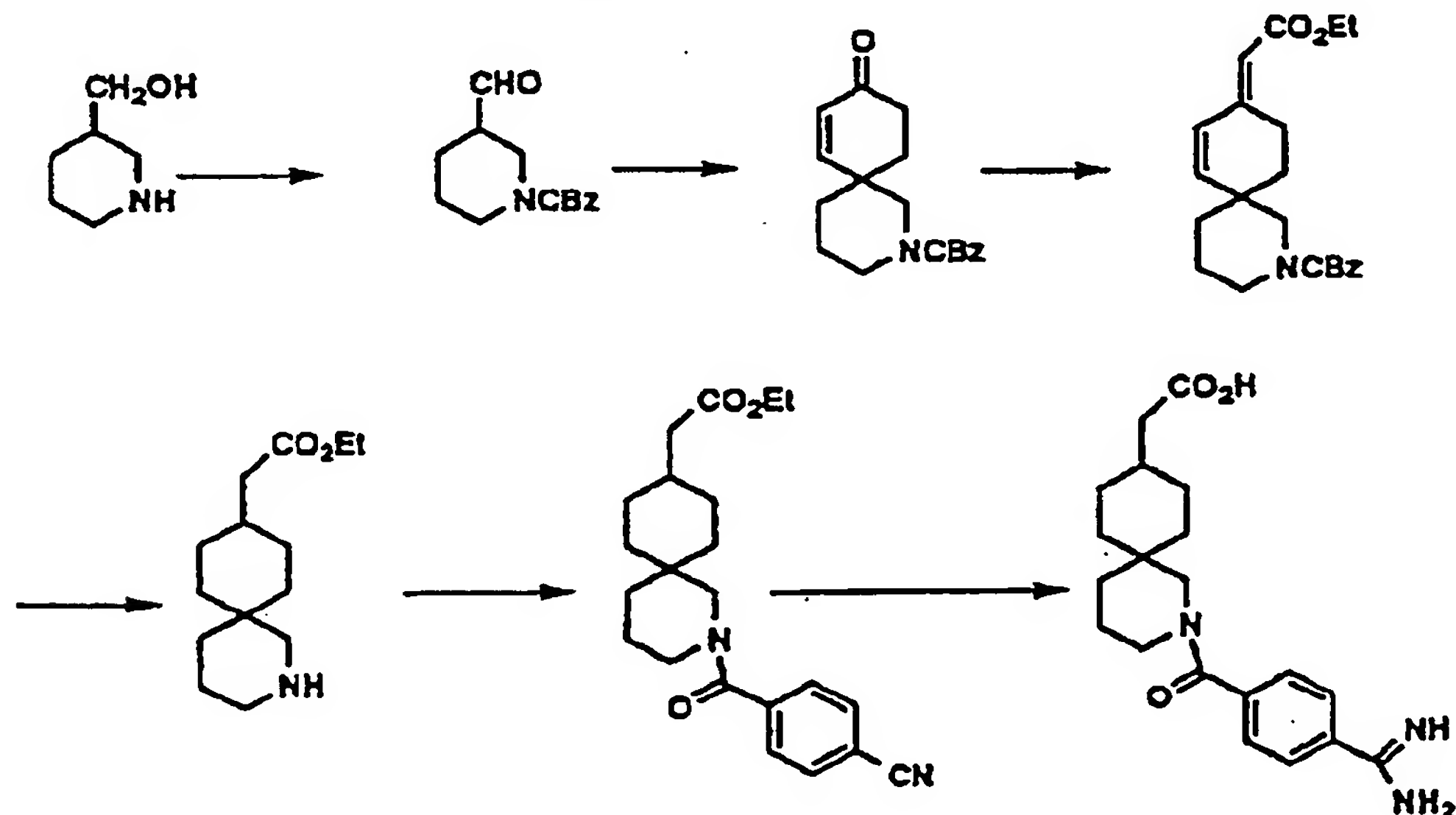
模式図27



模式図27は、（3-アザースピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル）酢酸誘導体の合成を示す。エチルisonicotinateをベンジルクロロホルメートで保護し、続いてエステルを水素化リチウムアルミニウムで還元し、その後塩化オキサリル/ジメチルスルホキシドによるスワン酸化によって対応する4-ホルミルピペリジンにする。アルデヒドへのメチルビニルケトンの塩基触媒ミカエル添加によ

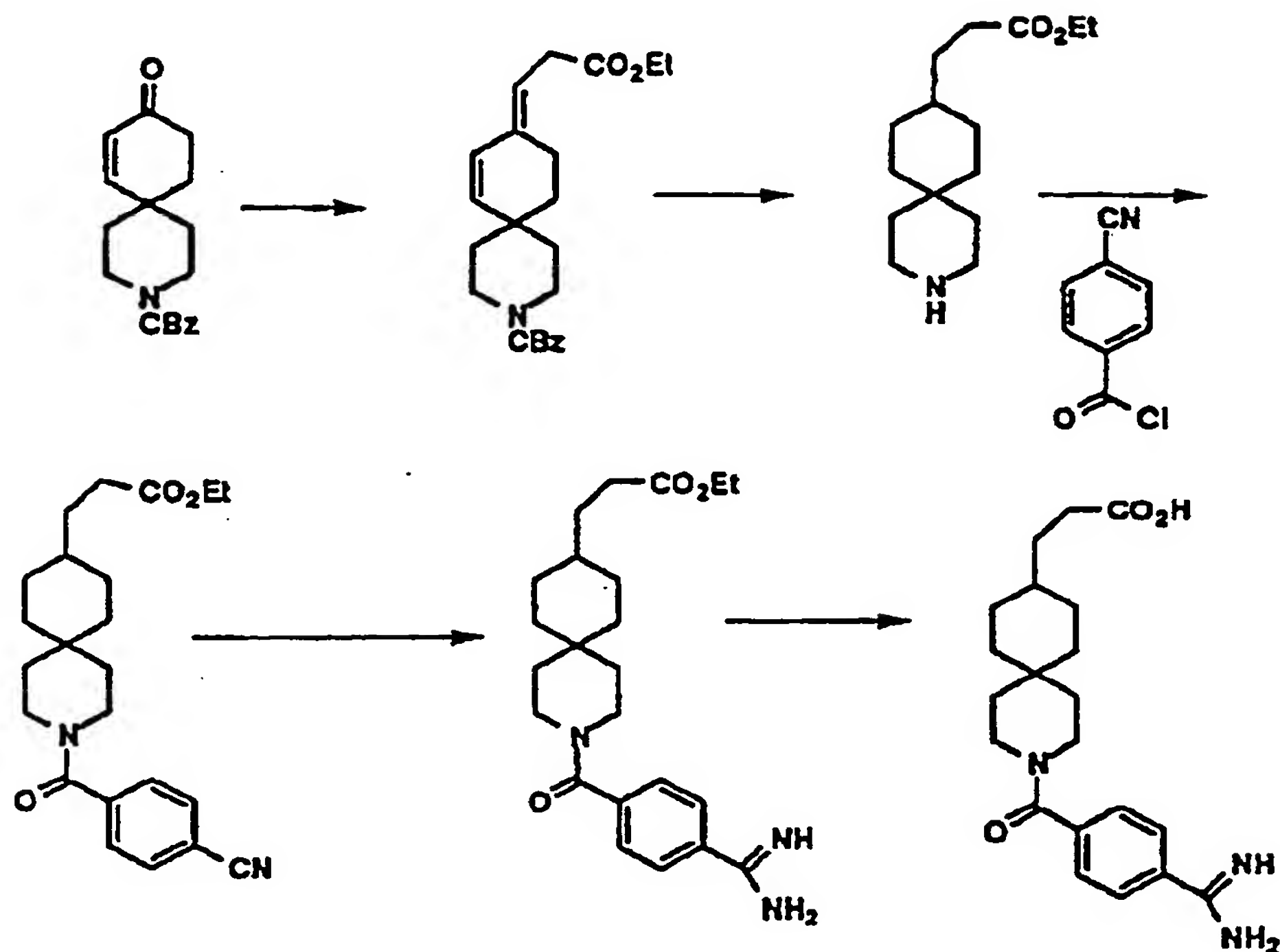
ってスピロ環状環を形成し、続いて酸触媒アルドール環状化と脱水を実施して所望のスピロ環状エノンを得る。側鎖伸長反応は、THF中でトリエチルホスホノアセテート／水素化ナトリウムを用いてホルナー・エモンズ縮合によって実施する。二環核および環外二重結合を飽和させ、触媒を用いる水素添加によって保護基を除去する。アザスピロ化合物の窒素を塩化p-シアノベンゾイルでアシル化する。溶媒としてトリエチルアミンおよびエタノール中で塩酸ヒドロキシルアミンで処理してニトリルをN-ヒドロキシアミジノに変換した。ヒドロキシアミジノ部分は、一晚50 psiのH₂を用いて60℃、5% Pd/C (50重量%)で水素添加し、所望のアミジノ官能基性を得た。触媒をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。エステルの水解は塩基性条件下で実施し、所望の最終生成物を生じた。

模式図 28



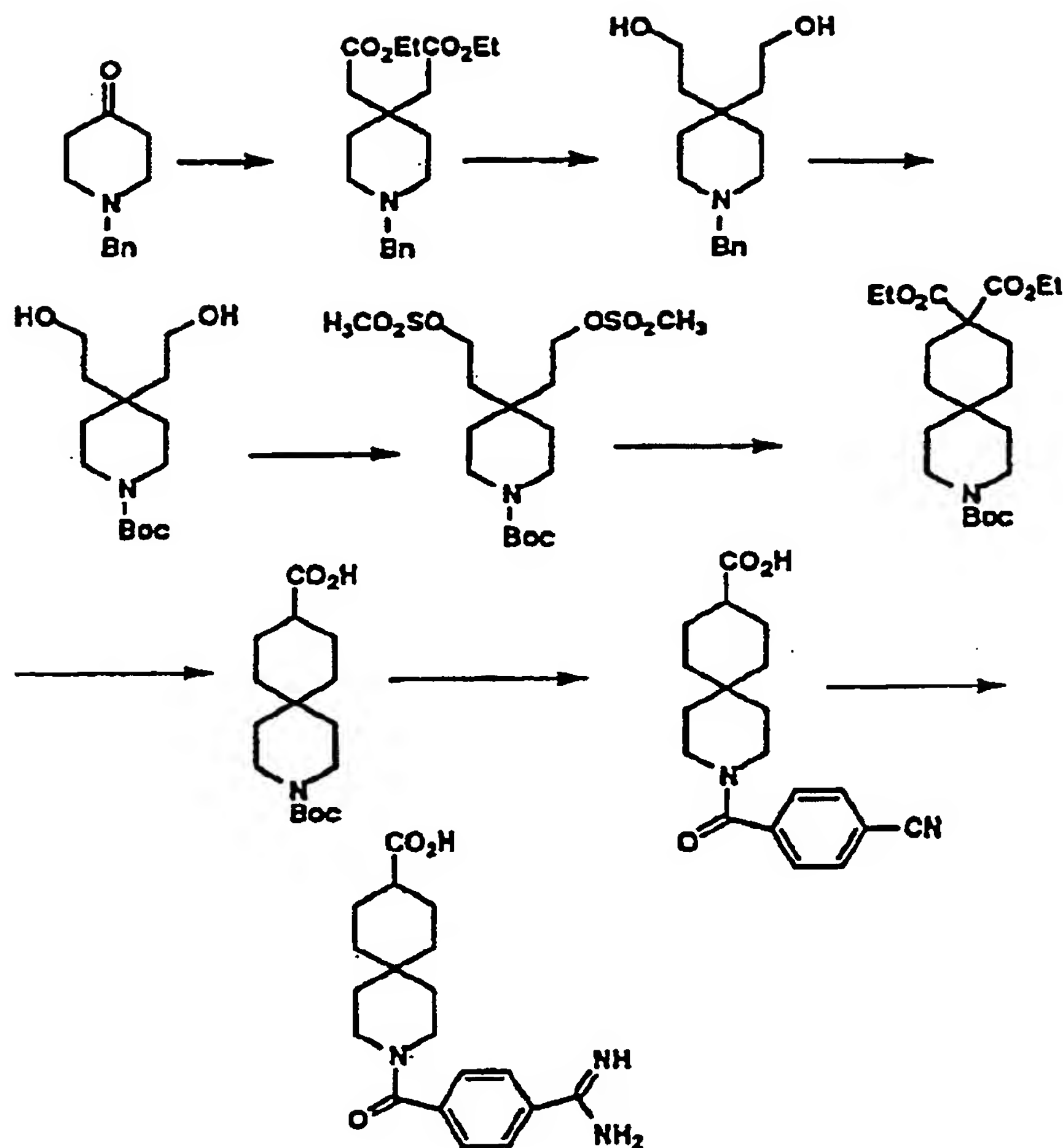
模式図 28 は、(2-アザースピロ[5.5]ウンデケー9-イル) 酢酸誘導体の合成を示す。3-ピペリジンメタノールをベンジルククロホルメートで保護し、続いてスウアン反応条件下で酸化させた。その後のスピロ環形成、ホルナー・エモンズ、アシル化、アミジン形成およびエステルの水解は前述の模式図 27 で述べた方法によって実施した。

模式図 2 9



模式図 2 9 は、(3-アザースピロ〔5. 5〕ウンデケー9-イル) プロピオン酸誘導体の合成を示す。スピロ環エノンは模式図 3 7 に示すように合成し、続いてトリエチルホスホノプロピオネートを用いてホルナー・エモンス反応を実施した。二環核および環外二重結合を飽和させ、触媒による水素添加で保護基を除去する。アザスピロ化合物の窒素を塩化 p-シアノベンゾイルでアシル化した。溶媒としてトリエチルアミンおよびエタノール中で塩酸ヒドロキシルアミンで処理してニトリルを N-ヒドロキシアミジノに変換した。ヒドロキシアミジノ部分は、一晚 50 p s i の H_2 を用いて 60℃、5% Pd/C (50 重量%) で水素添加し、所望のアミジノ官能基性を得た。触媒をセライトで濾過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。エステルの水解は塩基性条件下で実施し、所望の最終生成物を生じた。

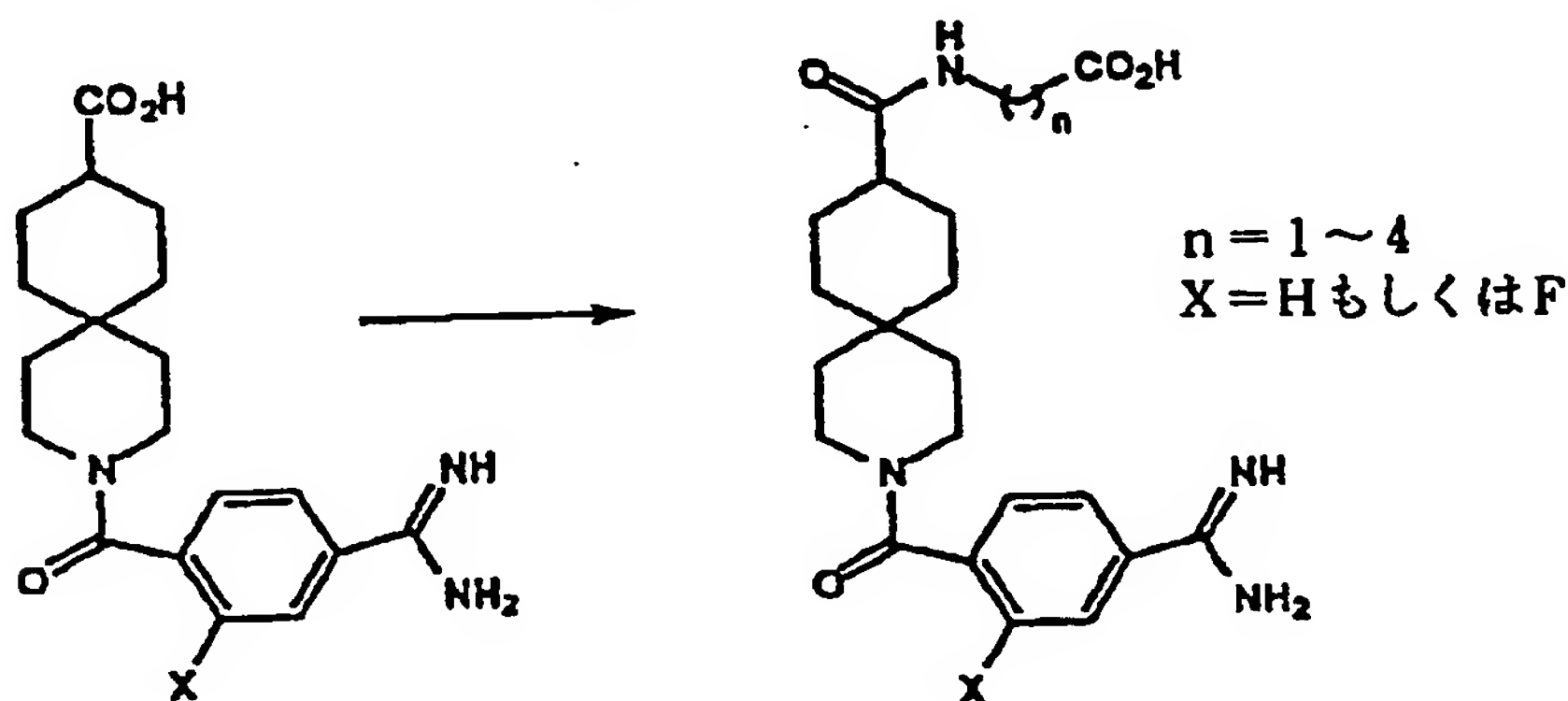
模式図 3 0



Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

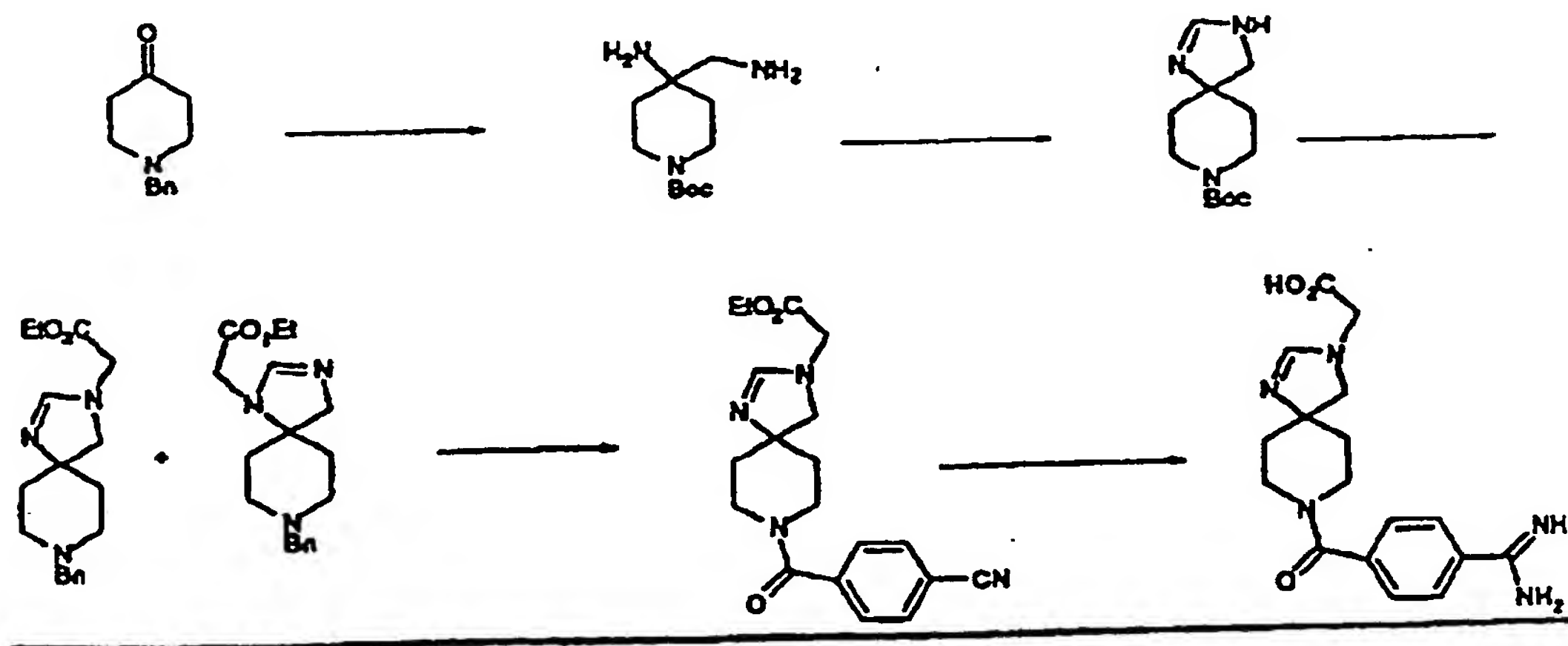
変換は、次の 3 工程プロトコルを用いて実施した： 1) トリエチルアミンの存在下でピリジン中で硫化水素による処理； 2) アセトン中で沃化メチルによる処理； および 3) エタノール中で酢酸アンモニウムによる処理、その結果アミノカルボン酸が提供される。

模式図 3 1



模式図 3 1 は、3- { 2- [(3-アザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-カルボニルアミノ) 酢酸 } の合成を示す。模式図 3 4 の BOC-酸を EDC、HOBT、DIEA の存在下でグリシンエチルエステルまたは 3-アミノエチルプロピオネートと共役させアミドを得る。Boc の脱保護とその後の塩化 p-シアノベンゾイルによるアシル化、アミノ形成およびエステルの水解を前述の模式図で述べたように実施する。

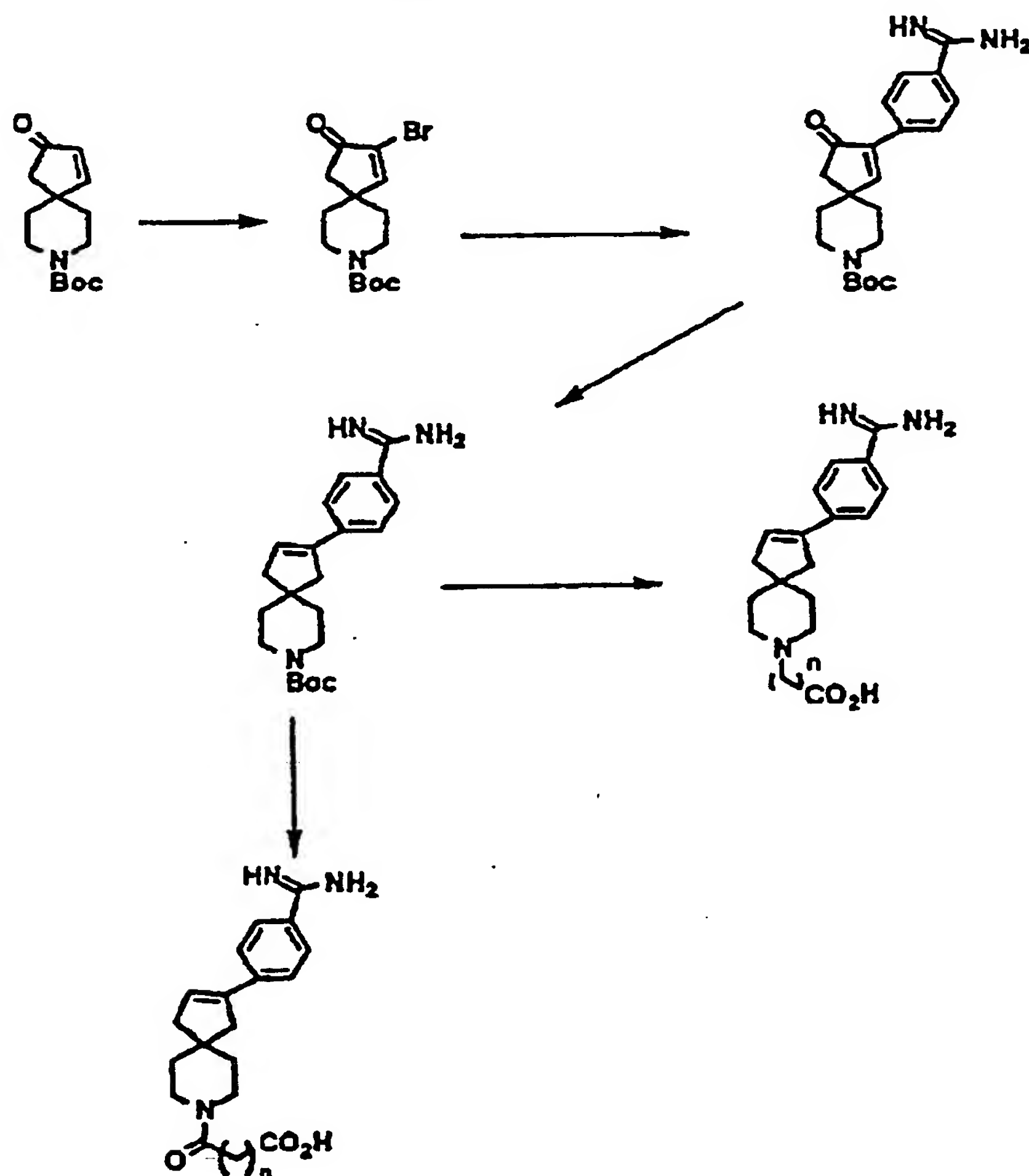
模式図 3 2



模式図 3 2 は、8-ベンゾイル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デク-1-エンの合成を示す。スピロイミダゾリン誘体型は、シュトレッカー反応を

用いるアミノニトリルの合成を介してN-Boc-4-ピペリドンから合成される。アミノニトリルをLAHを用いてエチレンジアミンに還元する。エチレンジアミンを酢酸ホルムアミジンを用いエタノール中で穏やかな反応によって室温で環状化させる。適切なハロゲン化アルキルエステルによるスピロイミダゾリンのアルキル化によって、分離可能なN-1およびN-3アルキル化生成物を得る。保護基をトリフルオロ酢酸で除去し、N-8を塩化4-シアノベンゾイルでアシル化する。エステルの塩基性水解の後で、先行する模式図で述べた方法を用いてニトリルをアミジンに変換する。

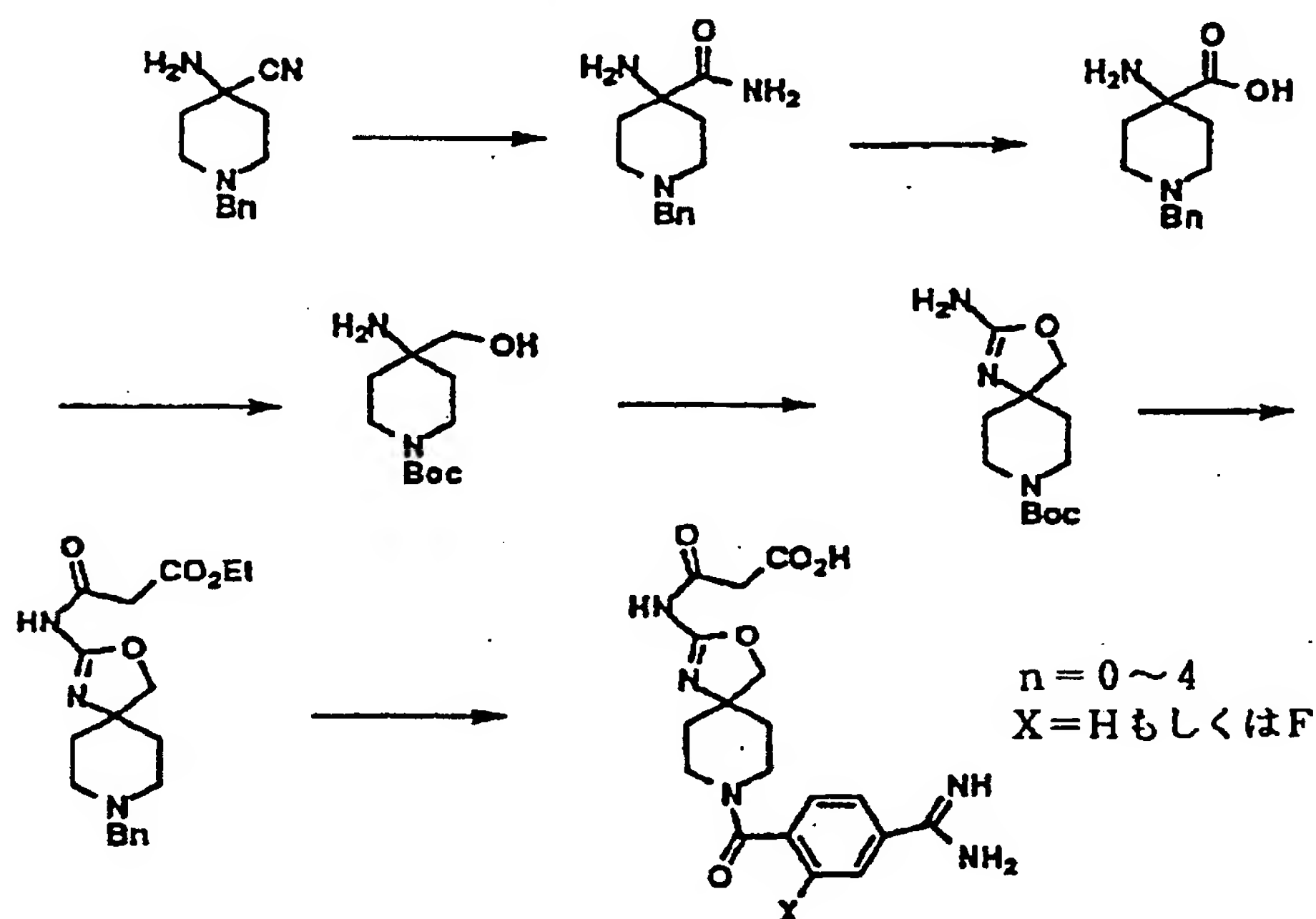
模式図 3 3



模式図 3 3は8-アザースピロ〔5.4〕デカ-3-エン-2-オンの合成を示すが、ここでは8位の窒素は合成される誘導体にしたがってアルキル化またはアシル化される。中間体のアザースピロ〔4.5〕デカ-エノン誘導体は模式図 2

7で述べたように調製される。エノンの α -臭素化とそれに続く4-アミノボロニックアシッドとのパラジウム触媒によるカップリングによって所望のアルキル化されたスピロアルキル化アミジンが得られるであろう。 α , β -不飽和ケトンのトシルヒドラゾンのナトリウムシアノボロハイドライドによる還元によって二重結合マイグレーションをもつアルケンが得られるであろう (R.O. Hutchins, M. Kaucher & L. Rua, J. Org. Chem. 40:923(1975)を参照)。TFAによる脱保護と適切なハロゲン付加アルキルエステルによるアルキル化または適切なエステル-酸塩化物によるアシル化によって所望のN-アルキル化またはN-アシル化中間体 that 得られるであろう。エステルの穏やかな塩基性水解後、所望のアミノカルボン酸が得られるであろう。

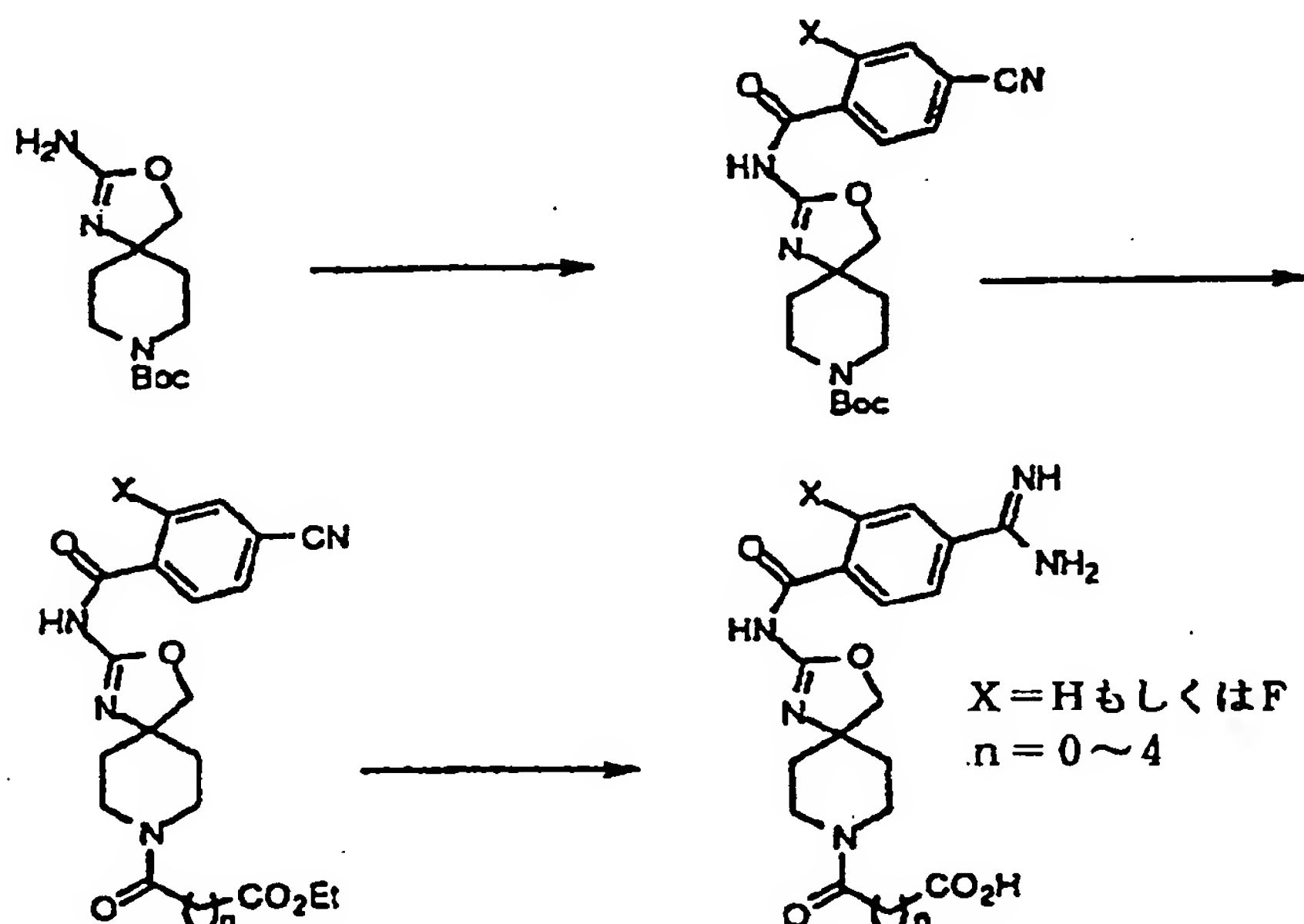
模式図 3 4



模式図 3 4 は、8 位の窒素がアシル化された 8-ベンゾイル-2-アミノ-3-オキサ-1, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-1-エンの合成を示す。N-ベンジル-4-ピペリドン、シュトレッカー反応によって対応するアミノニトリルに変換された (A.A. Cordi, JM. Lacoste, C. Courchay, P.M. Vanhoutte, J. Med. Chem. 38:4056(1995)参照)。アミノニトリルを段階的にアミノ酸に水解し、続いて酸をアルコールに還元した。脱ベンジル化は、触媒による水素添加

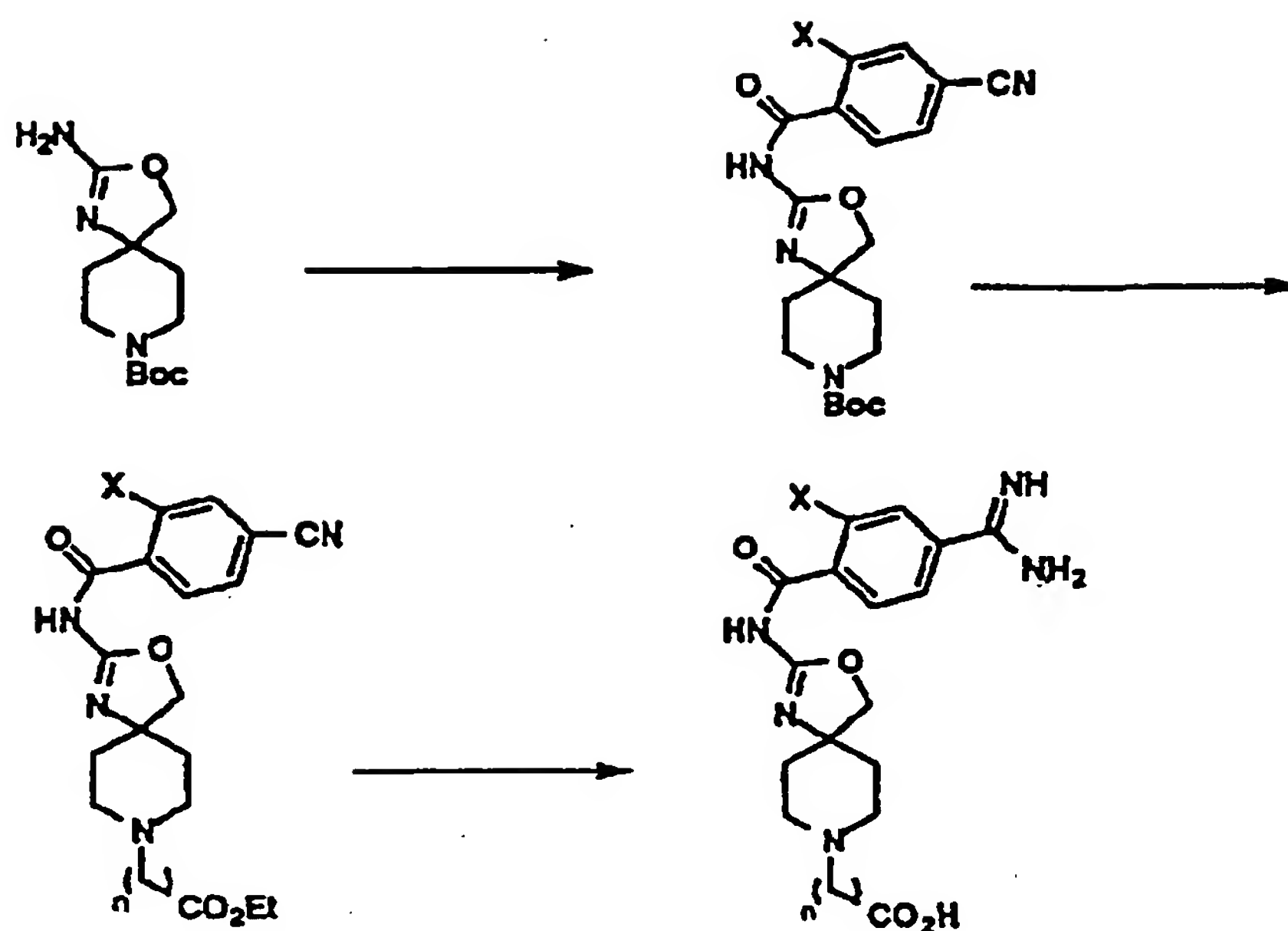
と無水Bocによるin situ保護によって実施する。アミノアルコールを臭化シアンで環状化しスピロオキサゾリン環を得る。2-アミノを適切なエステル酸塩化物でアシル化するか、または適切なハロゲン付加アルキルエステルでアルキル化する。保護基はトリフルオロ酢酸で除去し、続いて塩化4-シアノベンゾイル（または塩化2-フルオロ-4-シアノベンゾイル）で塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下でアシル化する。エステルの穏やかな塩基性水解後、ニトリルを先行する模式図で述べたようにアミジンに変換して、その結果所望のアミジノカルボン酸が提供される。

模式図 3 5



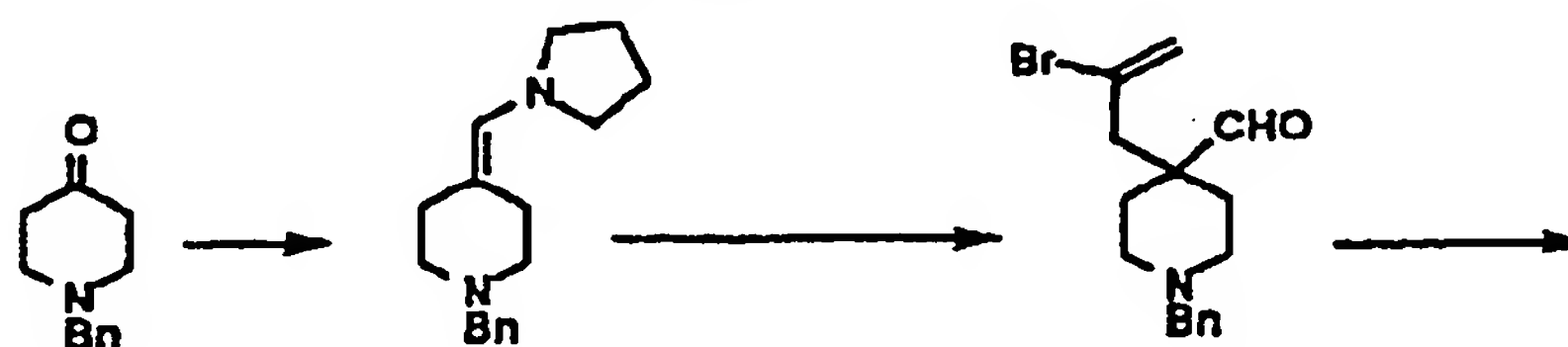
模式図 3 5 は、2 位の窒素がベンゾイル付加された 2-ベンゾイル-3-オキサ-1, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカ-1-エンの合成を示す。2-アミノスピロオキサゾリンを塩化 4-シアノベンゾイルでアシル化する。トリフルオロ酢酸で保護基を除去し、続いて適切なエステル酸塩化物でアシル化する。エステルの穏やかな塩基性水解後、ニトリルをアミジンに変換して所望の生成物を得る。

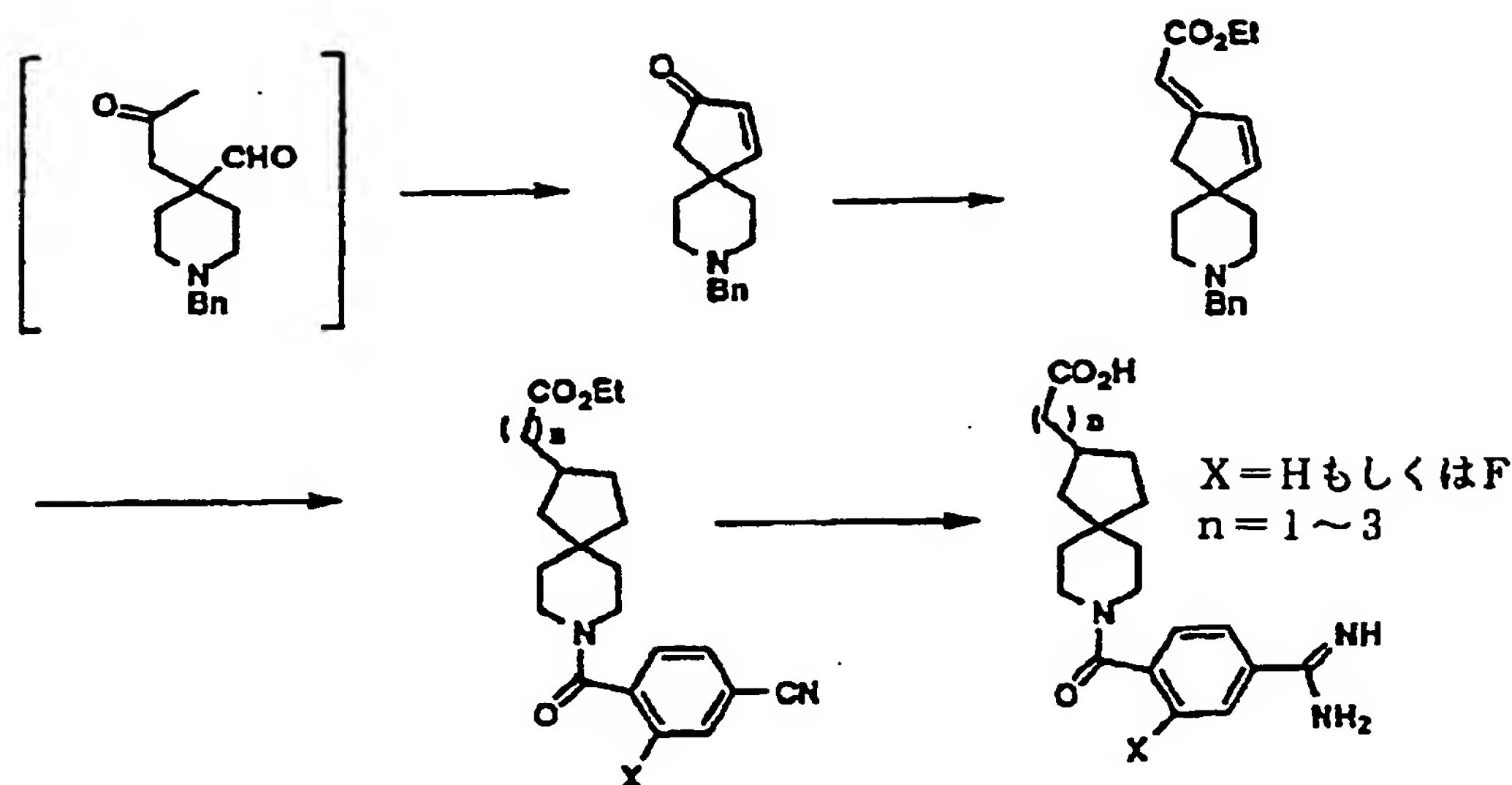
模式図 3 6



模式図 3 6 は、2 位の窒素がベンゾイル付加された 2-ベンゾイル-3-オキサー-1, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-1-エンの合成を示す。2-アミノスピロ-オキサゾリンを塩化 4-シアノベンゾイルでアシル化する。トリフルオロ酢酸で保護基を除去し、続いて適切なハロゲン付加アルキルエステルでアルキル化する。エステルの穏やかな塩基性水解後、ニトリルをアミノに変換して所望の生成物を得る。

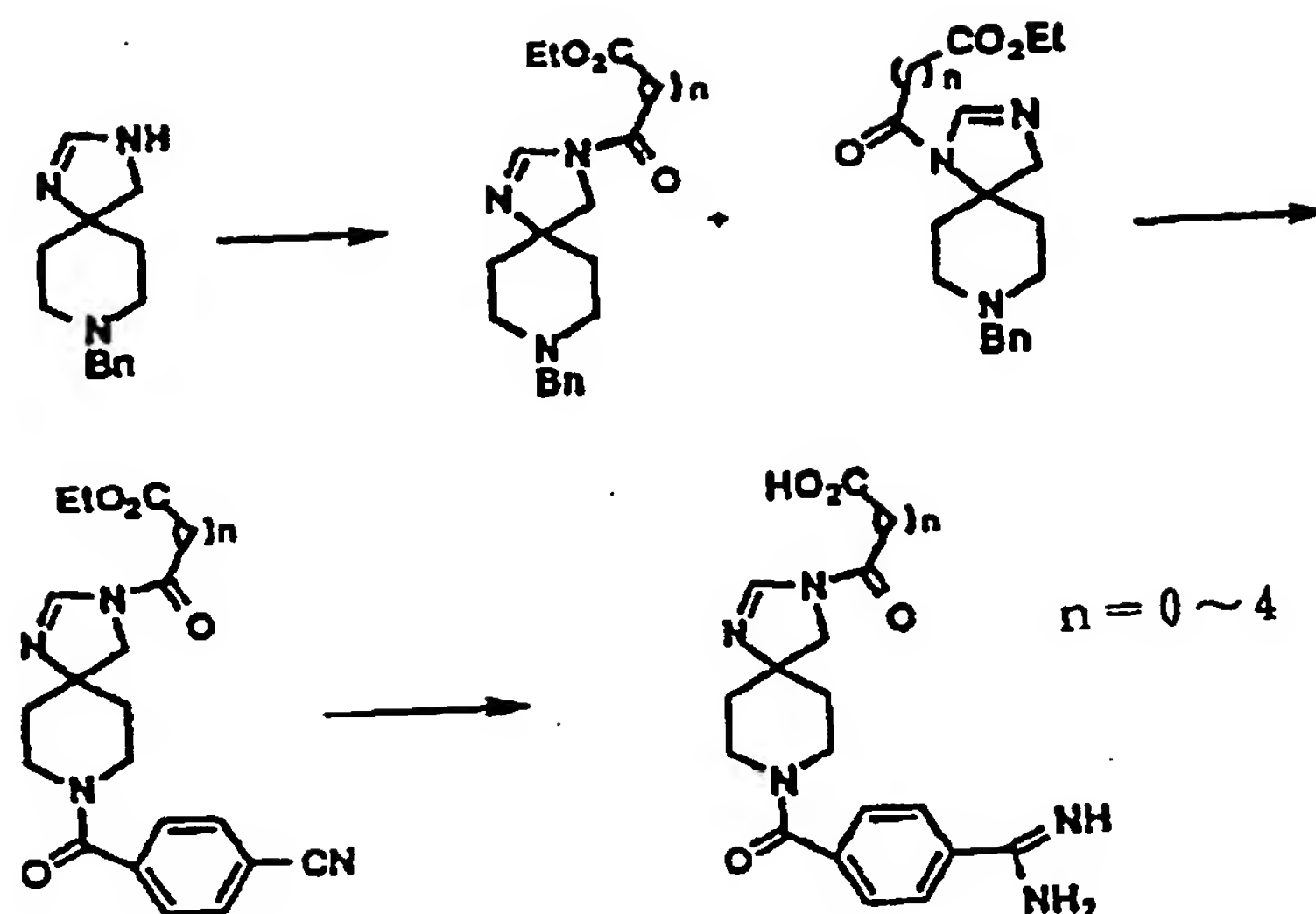
模式図 3 7





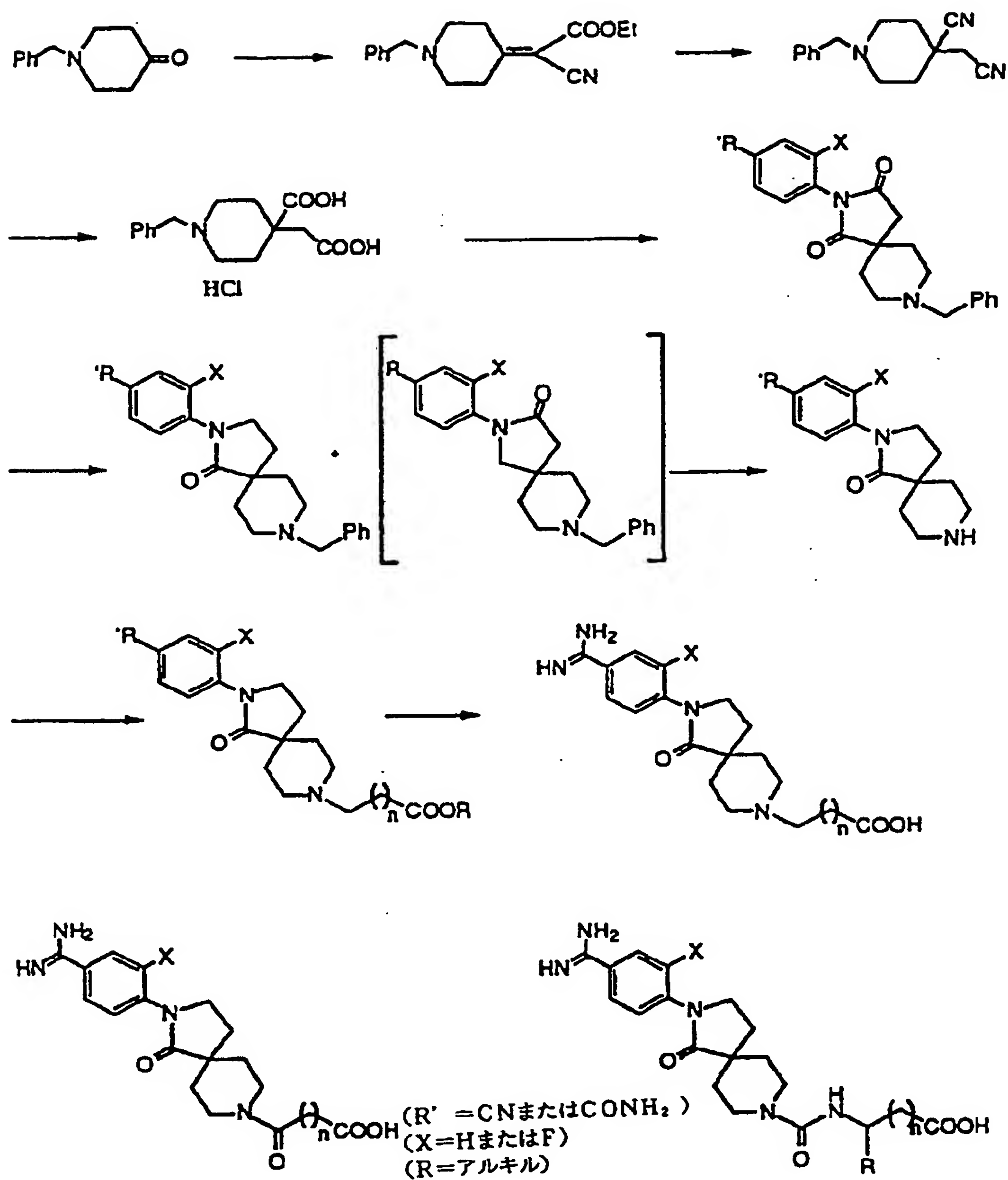
模式図 3 7 は (8-ベンゾイル-アザスピロ[5.4]デカ-3-イル) 酢酸誘導体の合成を示す。ジエチルリチオピロリジノメチルホスホネートと N-ベンジル-ピペリドンの反応によってエナミンが生じるであろう。このエナミンを 2-ブロモ-3-ヨードプロペンで直接アルキル化し、続いて水性加水分解によってアルキル化アルデヒドが得られる。臭化ビニルの水解は、酢酸水銀および三弗化硼素エーテル錯化合物を用いて氷酢酸中で室温で容易に達成することができる (S.F. Martin & T. Chou, J. Org. Chem. 43:1027(1978))。γ-ケトアルデヒドを水酸化カリウム水溶液でメタノール中で処理して環状アルドール化および脱水を行い、キ-中間体スピロ[4.5]ジエノンが得られるであろう。側鎖は、トリエチルホスホノアセテートまたはトリエチルホスホノプロピオネート/水素化ナトリウムを用いてホ-ナー・エモンズ反応によって導入する。二環核および環外二重結合を飽和し、保護基を炭素上の水酸化パラジウムで触媒によって水素添加して除去する。その後の塩化 4-シアノベンゾイル (または塩化 2-フルオロ-4-シアノベンゾイル) によるアシル化、アミジンの形成およびエステルの水解は、先行する模式図で述べた方法によって実施される。

模式図 3 8

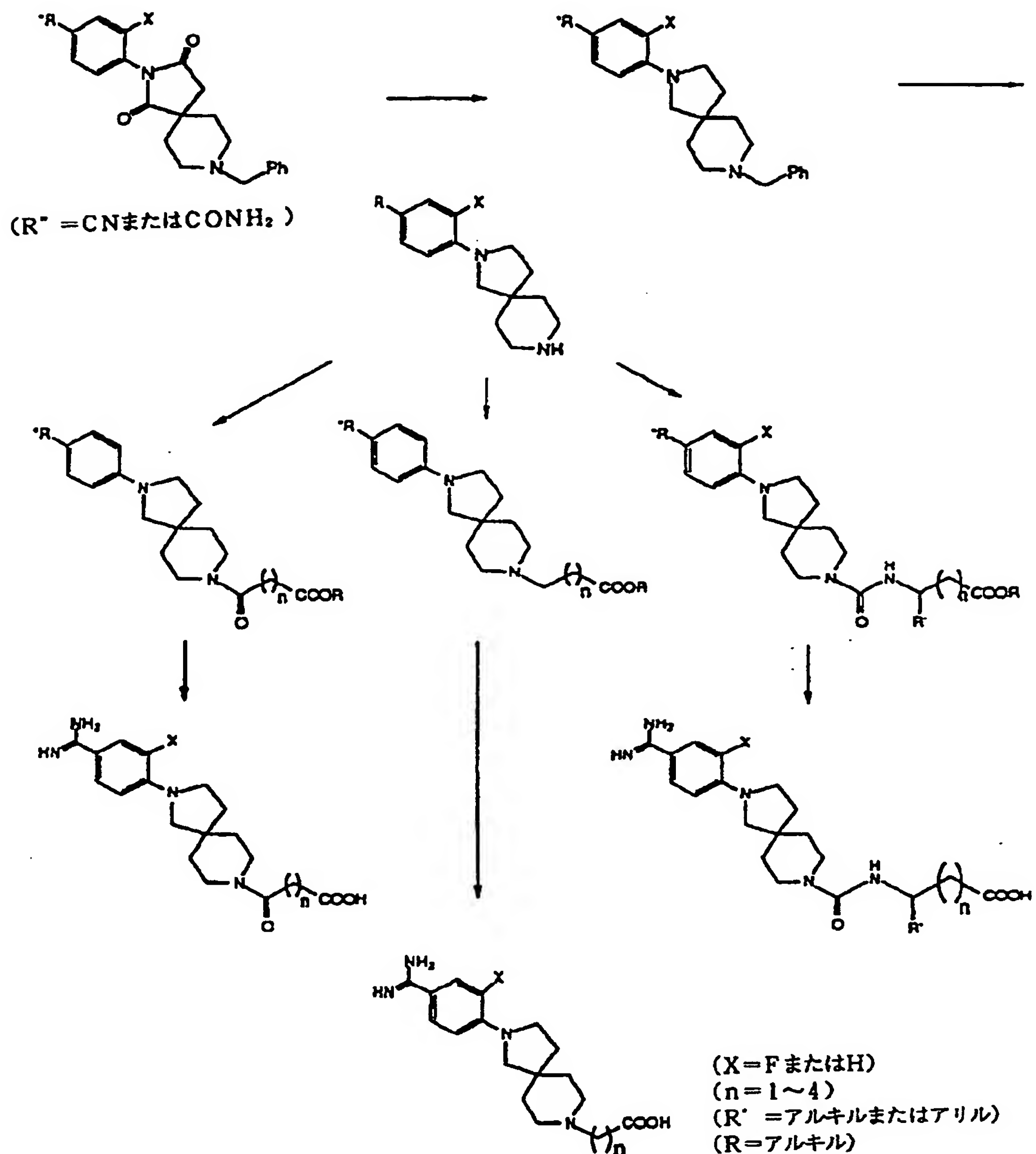


模式図 3 8 は 8-ベンゾイル-1, 3-アシルスピロ〔4. 5〕デカ-1-エンの合成を示す。模式図 3 3 のモノ保護スピロイミダゾリンが適切なエステル-酸塩化物でアシル化される。保護基を除去し、続いて塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で塩化 4-シアノベンゾイル（または塩化 2-フルオロ-4-シアノベンゾイル）でアシル化する。エステルの水解後、先行する模式図で述べたようにニトリルをアミジン官能基に変換する。

模式図 3 9

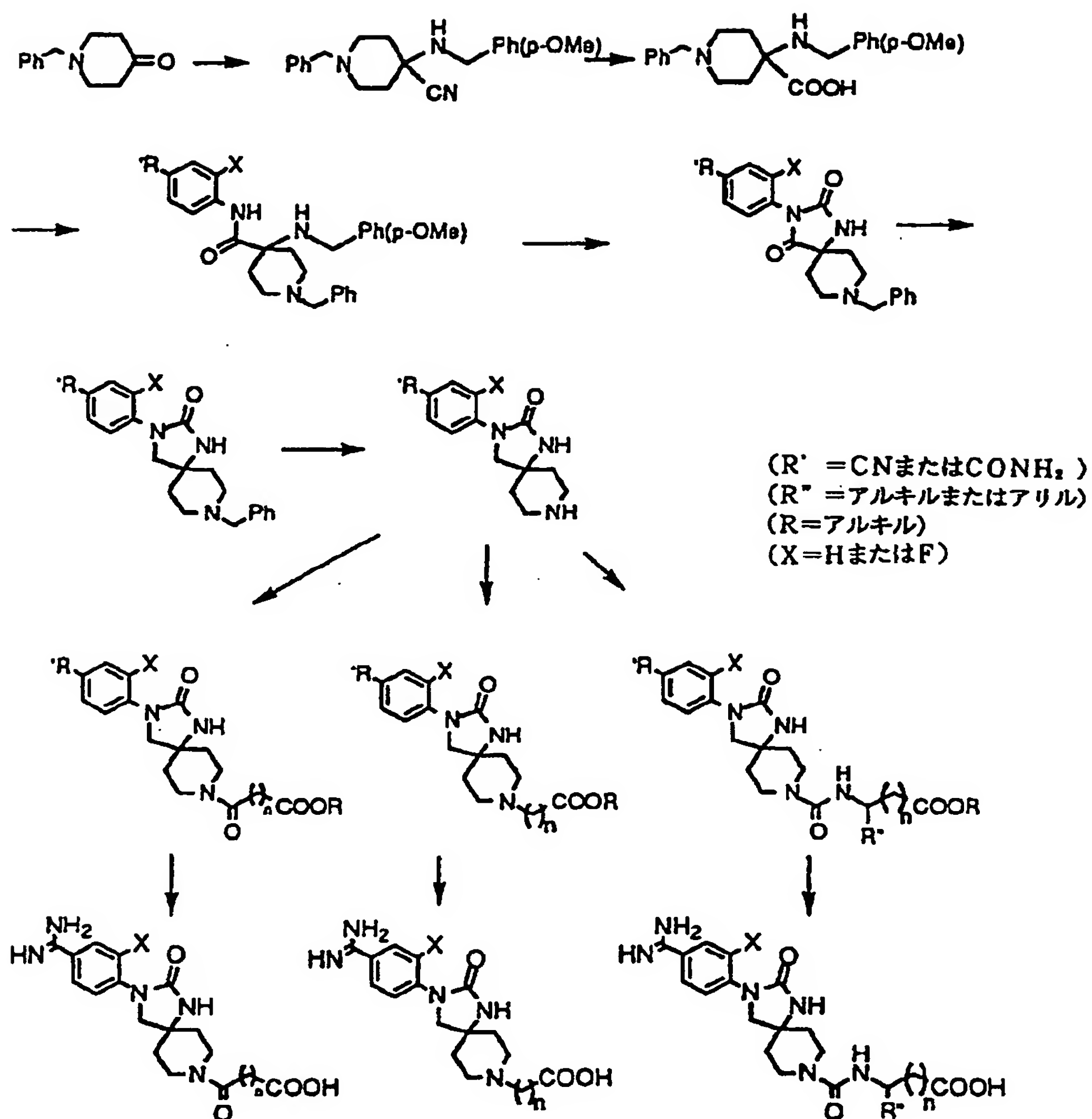


模式図 40



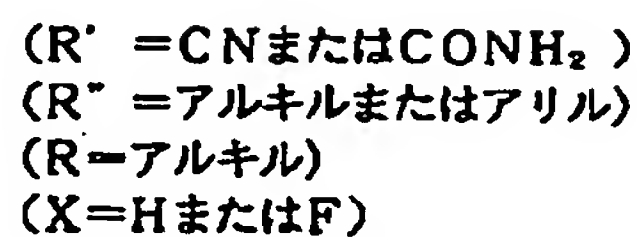
模式図40はラクタムの合成を示す。イミドをTHF中でLiAlH₄を用いて還元してアミンを得た。続いてこれを水素添加分解の条件下で脱N-ベンジル化した。遊離ピペリジノ化合物をカルボキシ基をもつ化合物と前述のように反応させた。カルボキシ基の脱保護に続いてシアノをアミノに変換して所望の化合物を得た。

模式図41

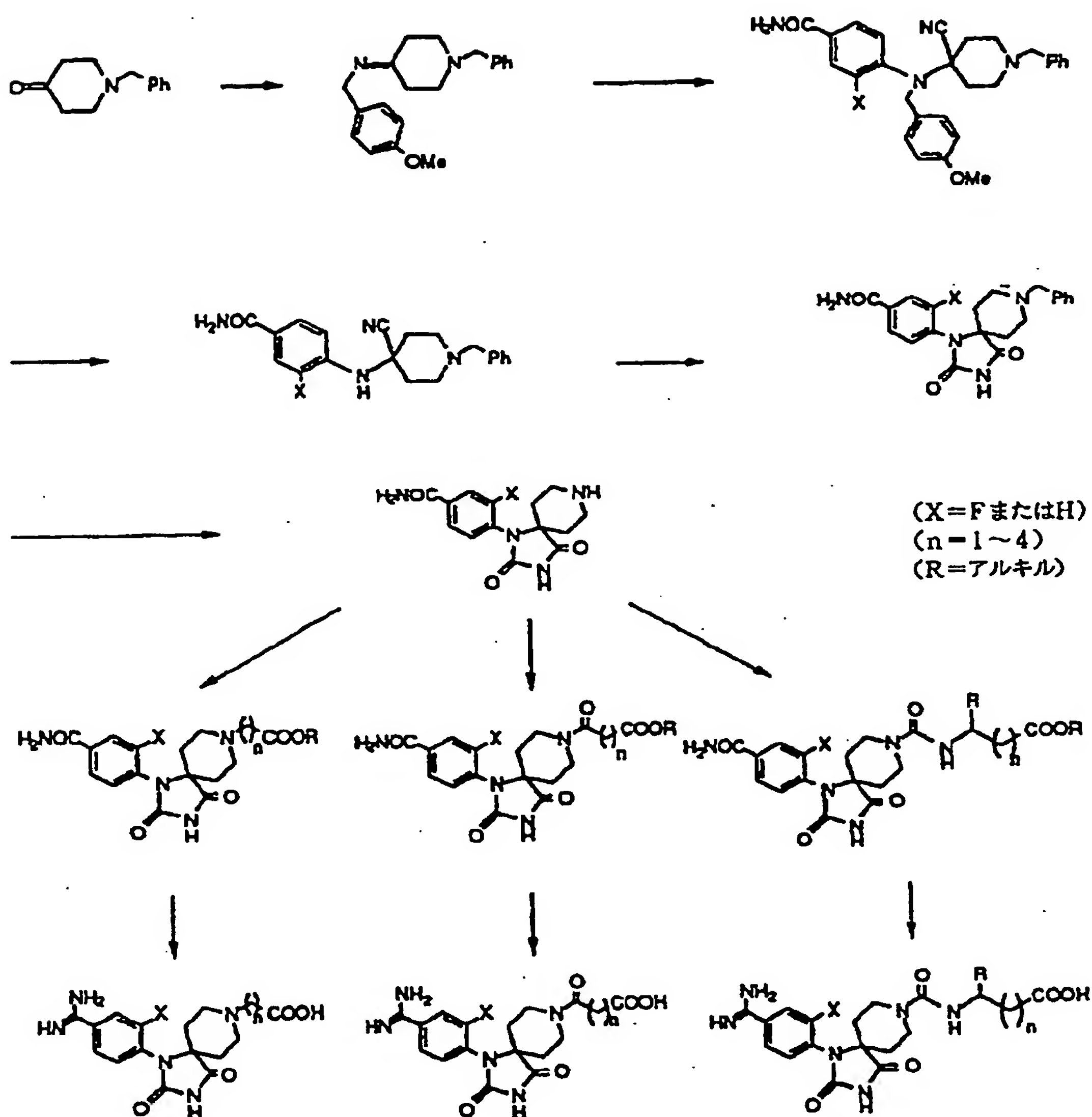


模式図 4 1 では、1-ベンジルピペリドンと4-メトキシベンジルアミンで縮合させ、続いてシアニ化カリウムと反応させた。シアノ基は熱濃塩酸との反応によって水解した。続いてこれを4-カルボキシアミドアニリンとカップリングさせてアミドを得た。4-メトキシベンジル保護基をDDQとの反応で除去し、続いて遊離アミンをカルボニルジイミダゾールと反応させて尿素誘導体を得た。脱N-ベンジル化は水素添加分解条件の下で実施し、続いてカルボキシ基をもつシンソンとカップリングさせた。

模式図 4 2

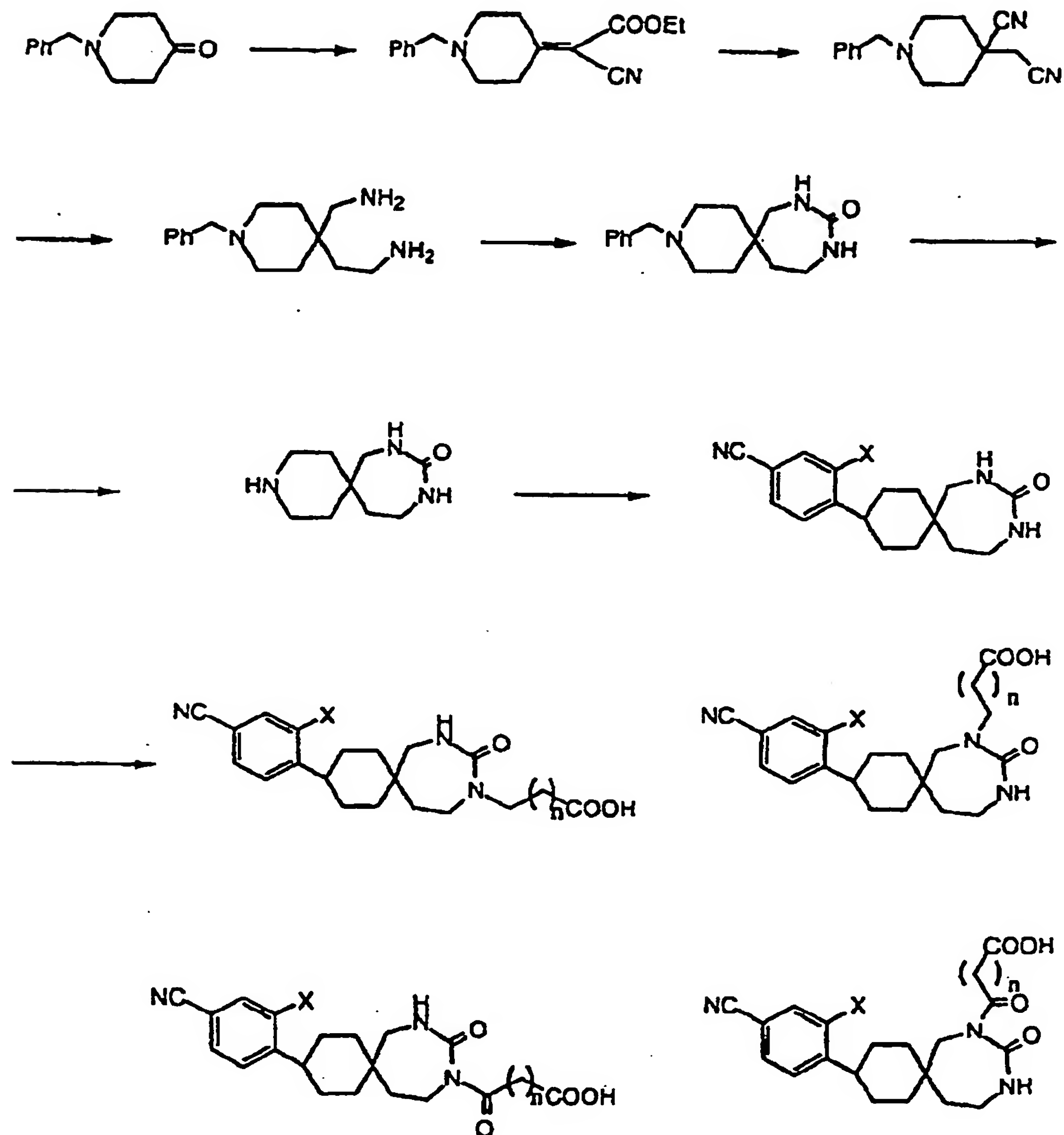


Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>



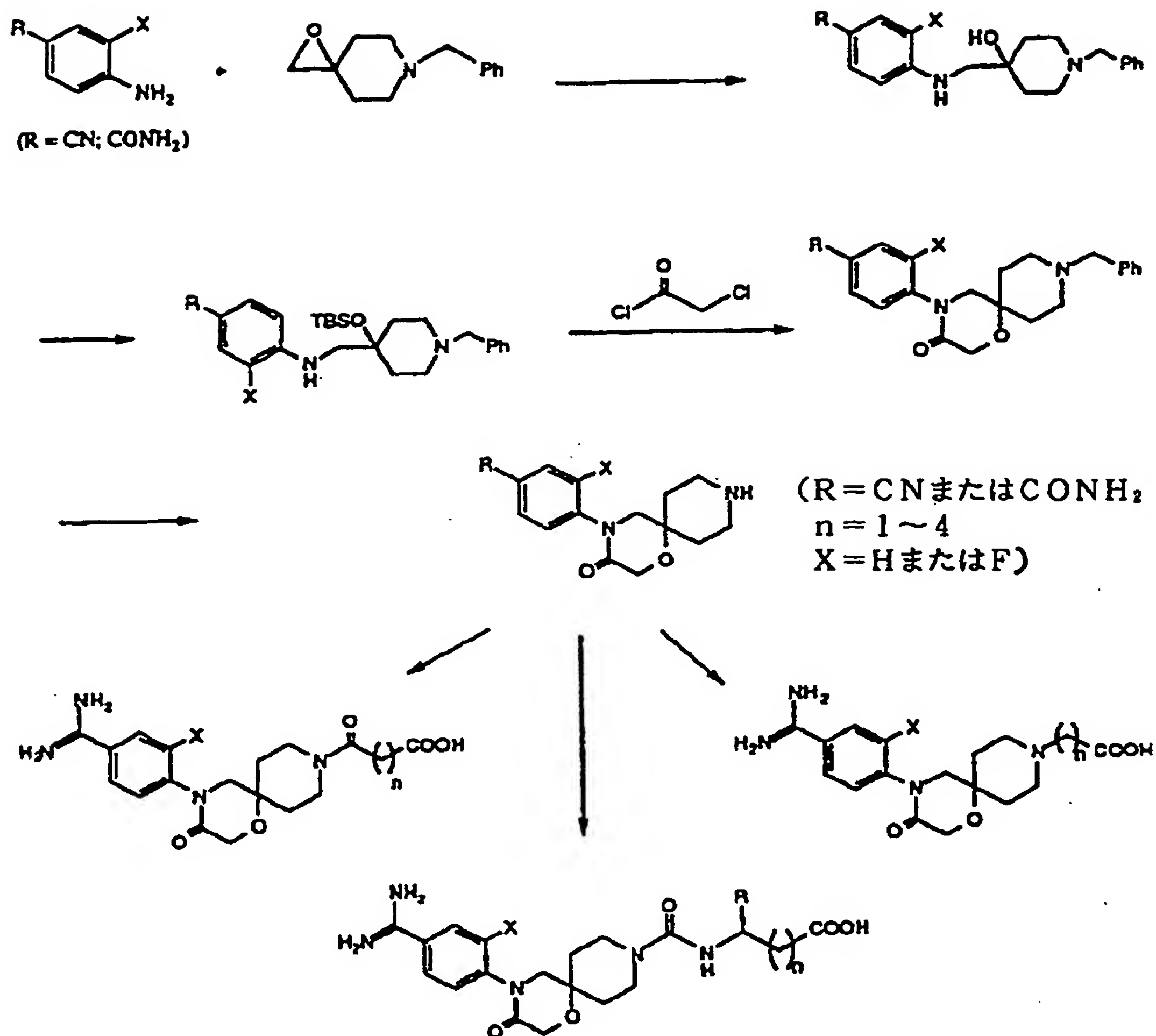
模式図 4 4 では、1-ベンジルピペリドンと4-メトキシベンジルアミンと共役させ、続いてイミンを4-カルボキサミドアニリンと反応させてアミンニトリルを得た。4-メトキシベンジル基をDDQとの反応によって脱保護した。このようにして得た遊離アミンを酸性条件下でシアン酸カリウムで処理してヒダントインを得た。一連の工程の残りは本出願の他の箇所に記載したように実施した。

模式図 4 5



模式図 45 では、1-ベンジルピペリドンをシアン酢酸エチルと結合させて付加物を得、これを経てシアン化カリウムとエタノール／水で還流で反応させてジニトリルを得た。これを LiAlH_4 で還元してジアミンを得た。続いてこれをカルボニルジイミダゾールと反応させて7員環尿素を得た。これを脱N-ベンジル化し、その後遊離ピペリジノ化合物を4-シアノフェニルトリフレートとパラジウム触媒下でカップリングさせた。一連の工程の残りの部分は他の箇所でも述べたとおりである。

模式図 4 6



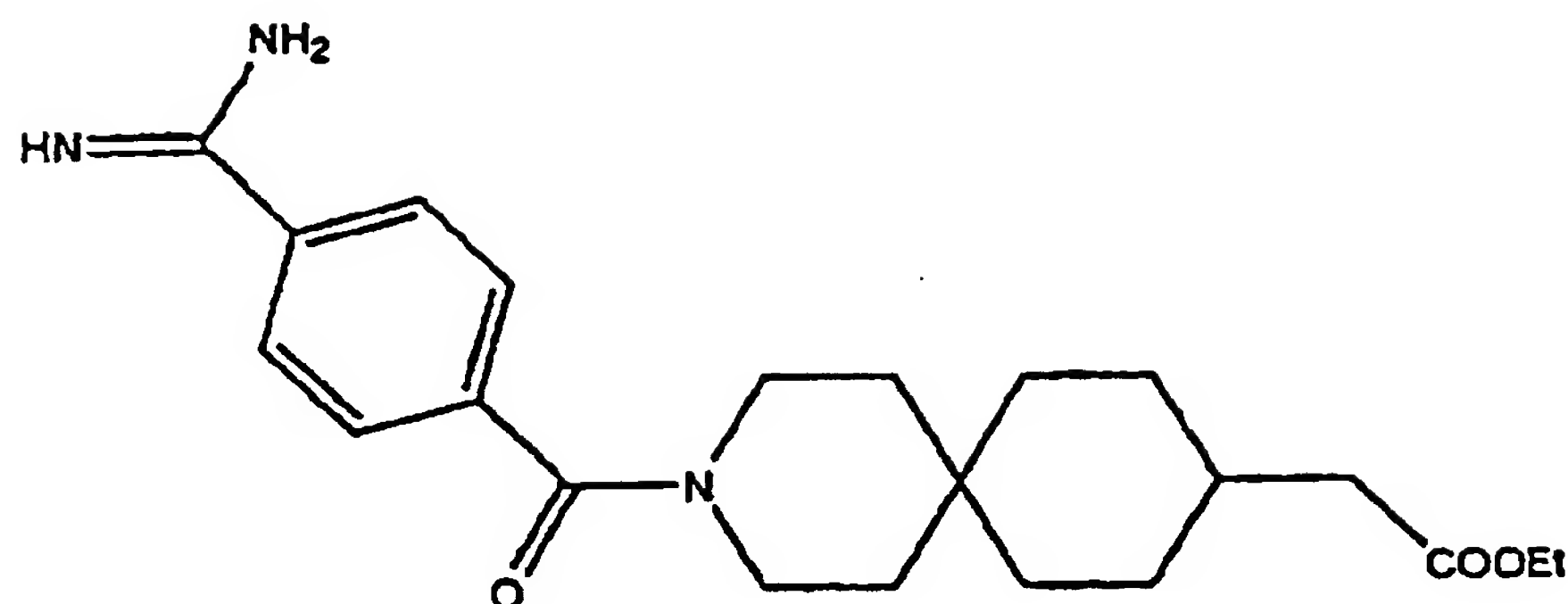
模式図 4 6 では、4-カルボキサミドアニリンをエポキシドと反応させてアミノールを得た（エポキシドの合成は本出願の他の箇所述べた）。ヒドロキシ基を第三ブチルジメチルシリルエーテルとして保護し、続いてアミンを塩化クロロアセチルと反応させた。続いて TBS 保護基を除去し、遊離ヒドロキシ化合物を環状化してスピロ化合物を得た。残りの工程は他の模式図で述べた工程と同じである。

以下の実施例では本発明の実施について詳述する。

実施例 1

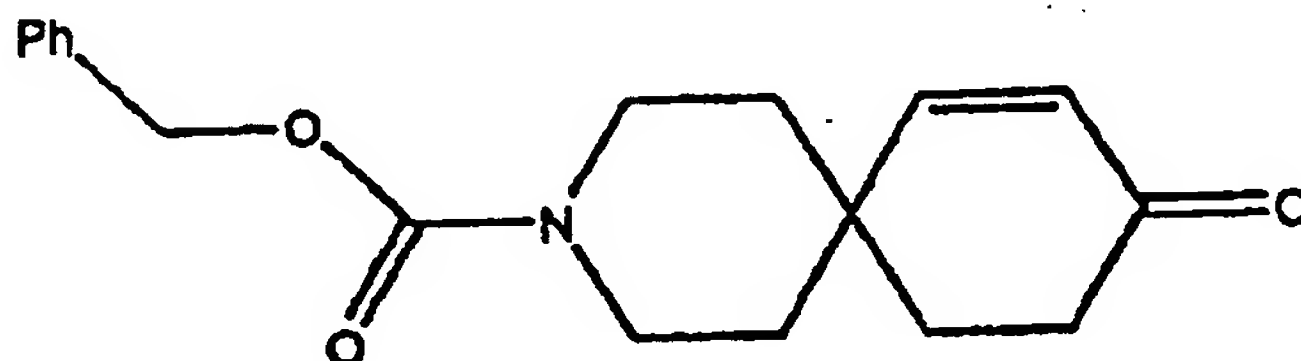
エチル（3-（4（アミノイミノメチル）ベンゾイル）-3-アザースピロ〔5

5〕ウンデク-9-イル）アセテート塩酸塩の調製：



. HCl

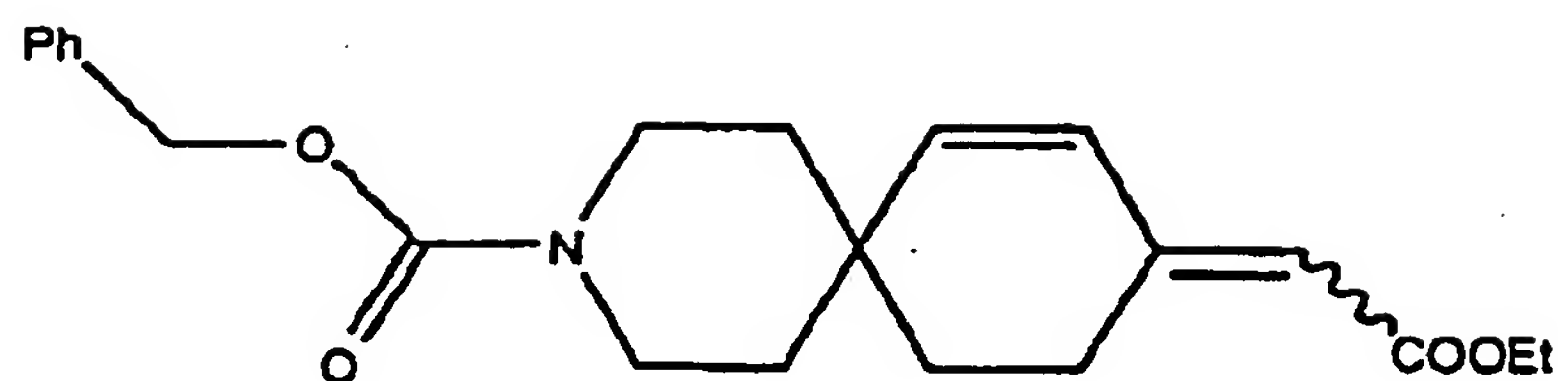
工程A：ベンジル9-オキソ-3-アザスピロ〔5.5〕ウンデケー7-エン-3-カルボキシレートの調製



0.98 g (3.96 mmol) のベンジル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート (Eur. J. Med. Chem., 26:625(1991)の方法によって調製) および0.28 g (4.0 mmol) の3-ブテン-2-オンの1 ml のメタノールおよび1 ml の水の混合物の溶液を、1 ml のメタノール中の0.015 g (0.27 mmol) の水酸化カリウムの沸騰溶液に一滴ずつ添加した。還流によって1時間加熱した後、冷却混合物を50 ml の水に注ぎ入れ、第三ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。表題の化合物を残留油からヘキサン/アセトン4:1を用いてシリカゲル上でHPLCによって得た。

収量：0.23 g (19%) 油

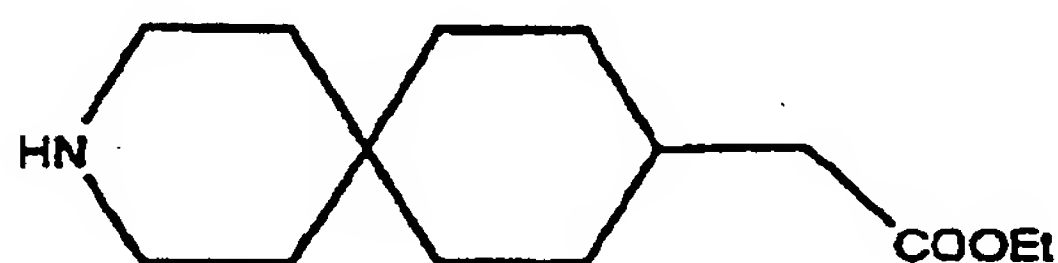
工程B：ベンジル9-((エトキシカルボニル)メチレン)3-アザスピロ〔5.5〕ウンデケー7-エン-3-カルボキシレートの調製



23.63 g (105.4 mmol) のジエチルエトキシカルボニルメチルホスホノエートを500 mlの乾燥THFに溶解し、この溶液を窒素雰囲気下に保持した。鉍物油中の3.07 g (102.3 mmol) の80%水素化ナトリウムを添加した後、混合物を0℃で30分撹拌した。33 ml乾燥THF中の前述のスピロ化合物30.0 g (100.2 mmol) の溶液を一滴ずつ加え、室温まで温めながら4時間これを撹拌した。混合物を水に注ぎ入れ、第三ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。表題化合物をヘキサン/アセトン4:1を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーで精製して5つの油状分画を得た。それらの各々は幾つかの不純物を含んでいた。それらを合わせて次の工程に用いた。

全収量: 10.58 g (29%)

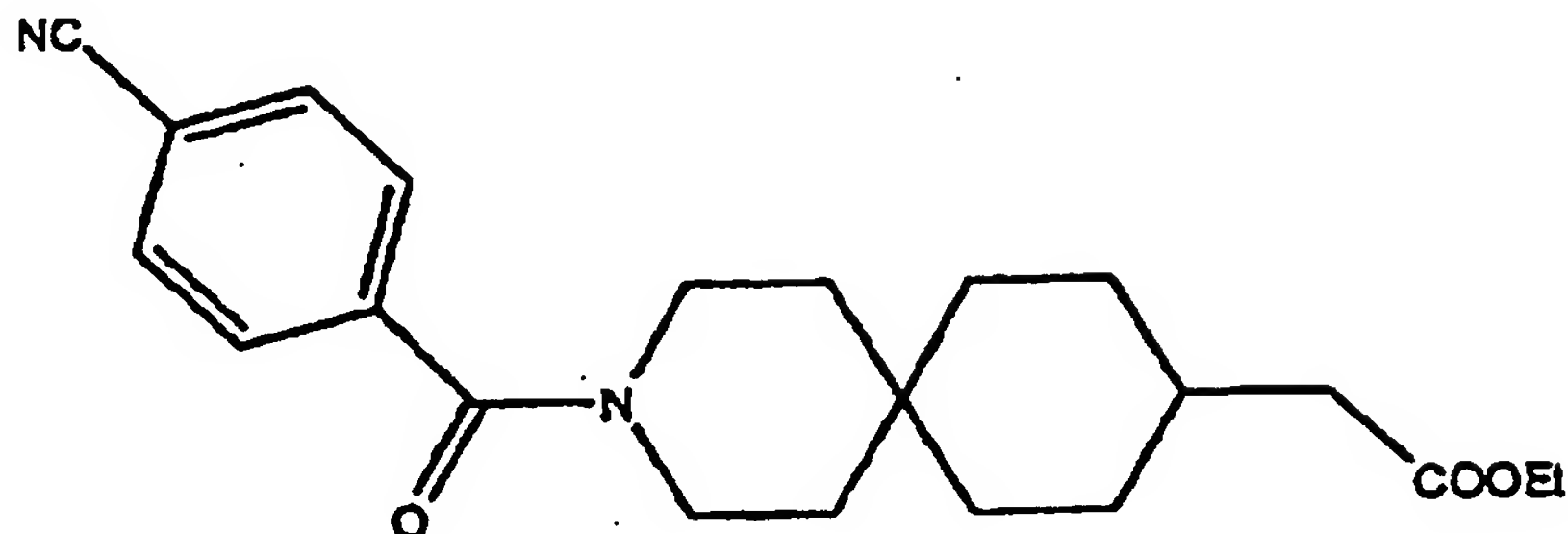
工程C: エチル (3-アザースピロ[5.5]ウンデクー9-イル) アセテートの調製



工程Bの保護スピロ化合物の9.6 g (26.0 mmol) を400 mlのエタノールに溶解し、この溶液と続いて木炭上の水酸化Pd (I I) を水素添加容器に詰めた。反応を40℃、1 atmの水素で実施し、40時間後に完了した。触媒をシリカゲルで濾過して除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留油を乾燥エーテルで処理して濾過し、濾液をエーテル塩酸で酸性にした。表題化合物の塩酸塩を濾過によって採集し、エーテルで2回洗浄して水に溶解した。この溶液を2 Nの水酸化ナトリウム水溶液でアルカリにした。ジクロロメタンで抽出後、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。

収量：3.43 g (55%) 油

工程D：エチル（3－（4－シアノベンゾイル）－3－アザスピロ〔5.5〕ウンデクー9－イル）アセテートの調製



前述の工程の化合物0.24 g (1.0 mmol) および0.6 mlの乾燥ピリジンを7 mlの乾燥THFに溶解させた。この溶液を5℃以下に保ち、一方、6 mlの乾燥THF中の0.165 g (1.0 mmol)の塩化4－シアノベンゾイルを15分以内に一滴ずつ加えた。室温で2時間攪拌後、減圧下で濃縮した。残留物を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を希釈硫酸銅（II）水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。表題化合物をヘキサン／アセトン4：1続いて3：1を用いてシリカゲル上でHPLCによって得た。

収量：0.19 g (51%) 黄色油

工程E：エチル（3－（4－（アミノイミノメチル）ベンゾイル）－3－アザスピロ〔5.5〕ウンデクー9－イル）アセテート塩酸塩の調製

エタノール75 ml中の前述の工程のニトリル1.65 g (4.48 mmol)の溶液を5℃以下に保ち、塩化水素ガスで飽和させた。これを一晩室温で反応が完了するまで攪拌し、溶媒を減圧下で除去して粗中間体イミドエステルを得た。これを50 mlの12%エタノールアンモニア溶液で処理し、2日間室温で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を10 mlのジクロロメタンとともに攪拌した。残留固体を濾過で除去し、減圧下で溶媒を濾液から蒸発させた。5%から10%のエタノールを含むジクロロメタンでシリカゲル上でクロマトグラフィーによって粗表題アミジンを得た。エーテルとともに数回攪拌することによって凝

固させ、同じ溶離液を用いてHPLCでさらに精製した。

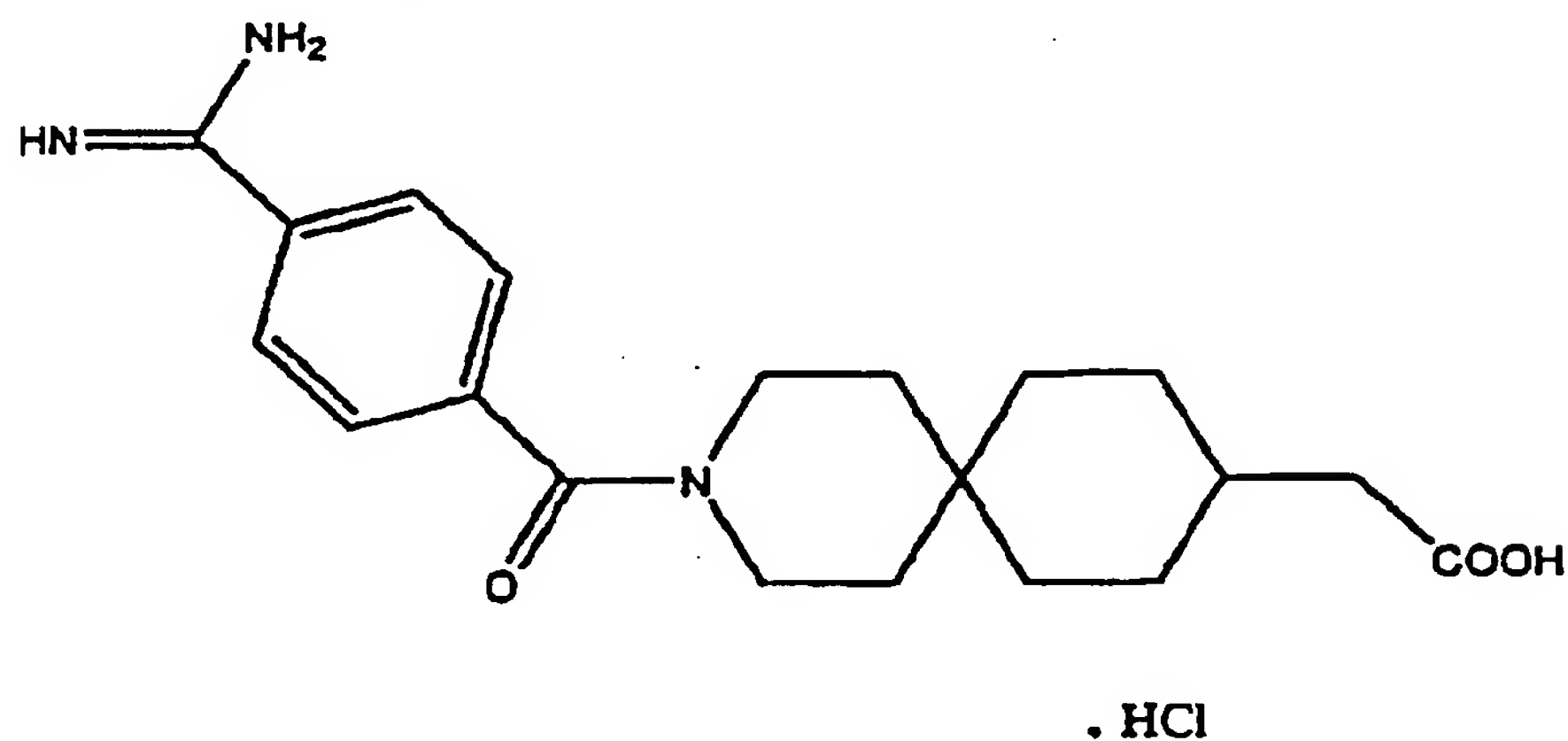
収量：0.18 g (9.5%) 無色結晶、m. p. > 300℃

ELISA: $IC_{50} > 10 \mu M$

PRP (ADP) : $IC_{50} = 100 \mu M$

実施例 2

(3-(4-(アミノイミノメチル)ベンゾイル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)酢酸塩酸塩の調製



実施例1のエステル70mg (0.166mmol)を2mlの2N塩酸および5mlの水で処理した。60℃で4時間加熱後、減圧下で溶媒を除去し、残留する表題の酸を第三ブチルメチルエーテルとともに攪拌し、濾過によって採集し、真空中で乾燥させた。

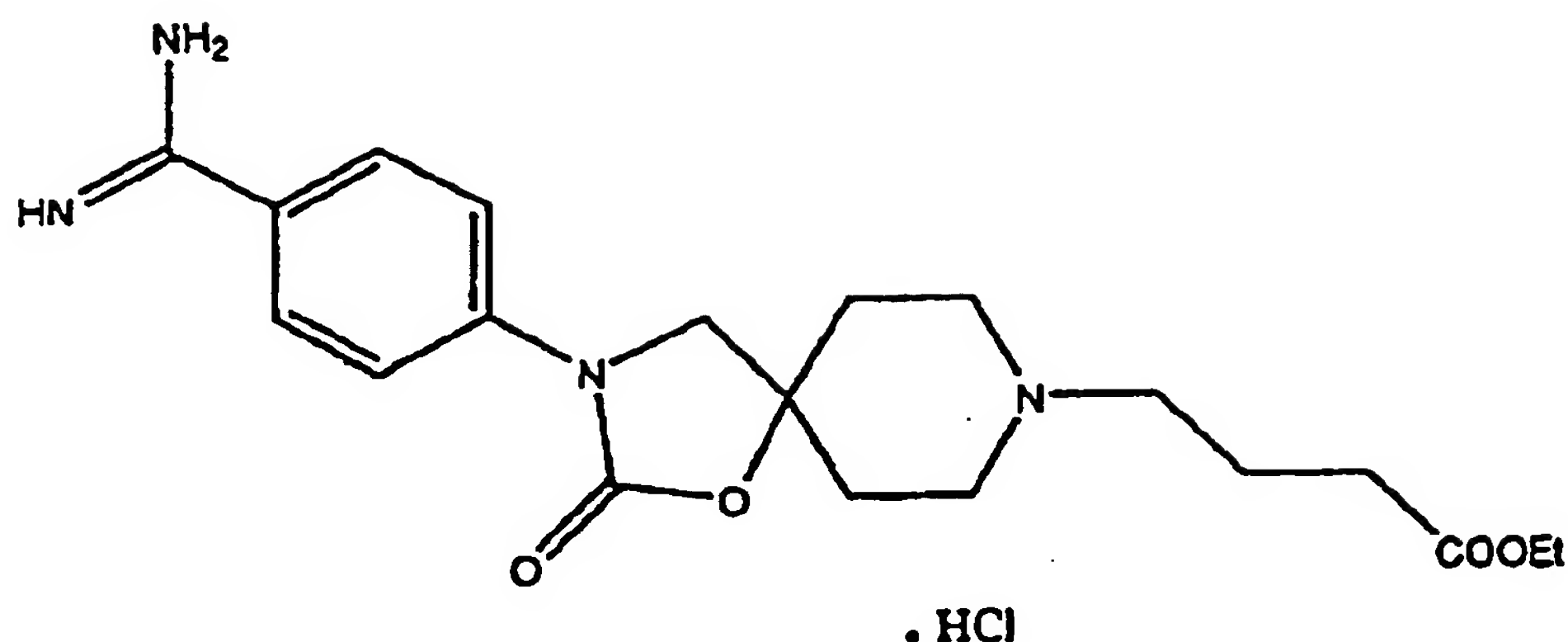
収量：64mg (98%) ベージュ色の吸湿性固体

ELISA: $IC_{50} = 0.0082 \mu M$

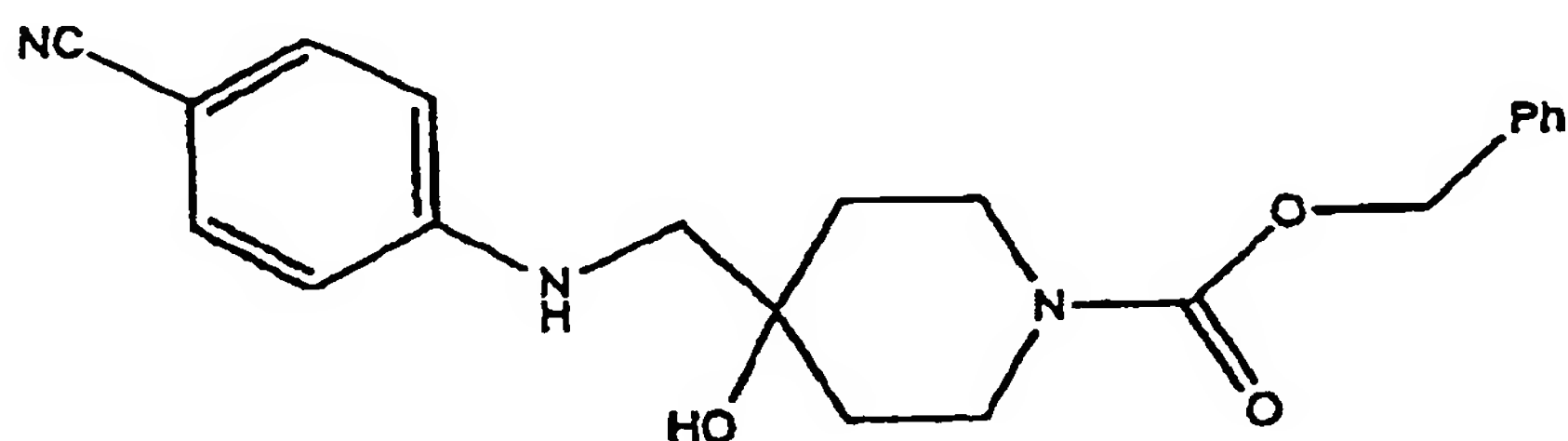
PRP (ADP) : $IC_{50} = 0.41 \mu M$

実施例 3

エチル4-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ブタノエート塩酸塩の調製



工程A：ベンジル4-（（N-（4-シアノフェニル）アミノ）メチル）-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートの調製

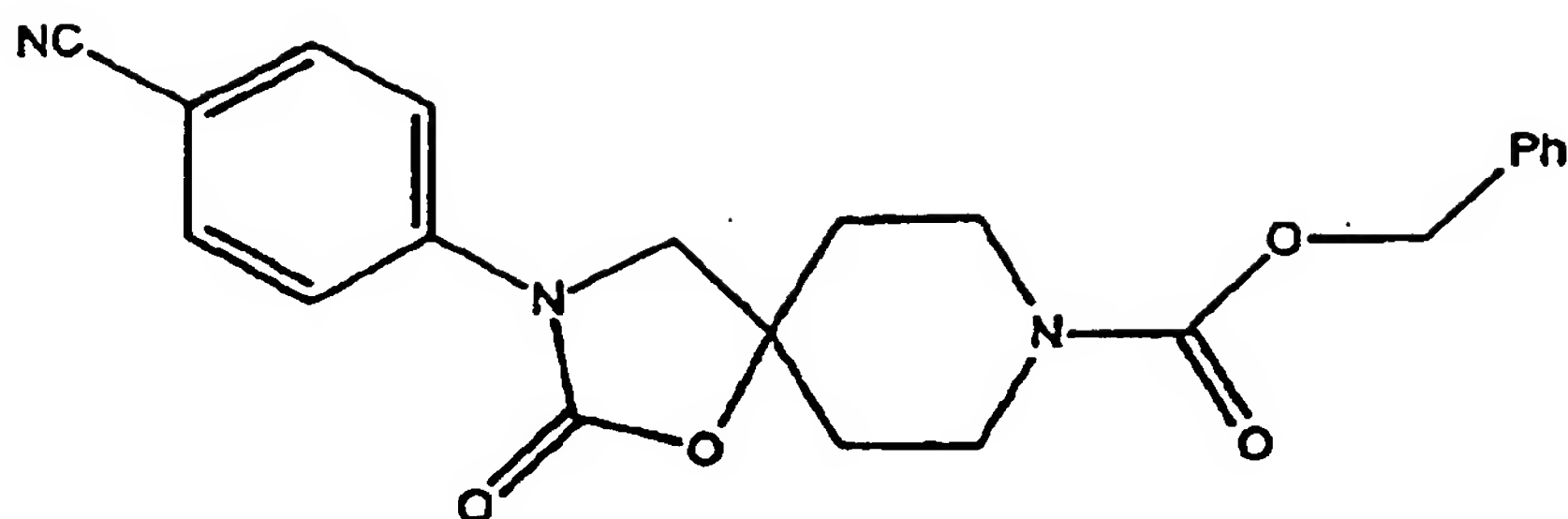


20.0 g (80.9 mmol) のベンジル1-オキサー6-アザースピロ〔2.5〕オクタン-6-カルボキシレート (J. Med. Chem. 26:855(1983); 米国特許第4353901号にしたがって保護ピペリドンおよびジメチルスルホキシニウムメチライドから調製) および47.0 g (397.8 mmol) の4-アミノベンゾニトリルの混合物を、出発のエポキシドがTLCで検出されなくなるまで160℃で30時間加熱した。これを室温に冷却し、過剰のアニリンをジクロロメタンを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって除去した。5%エタノールを添加して溶離液の極性を高めた後、表題化合物を得た。

収量：24.5 g (83%)、ベージュ色の結晶性固体、

m. p. 107~108℃

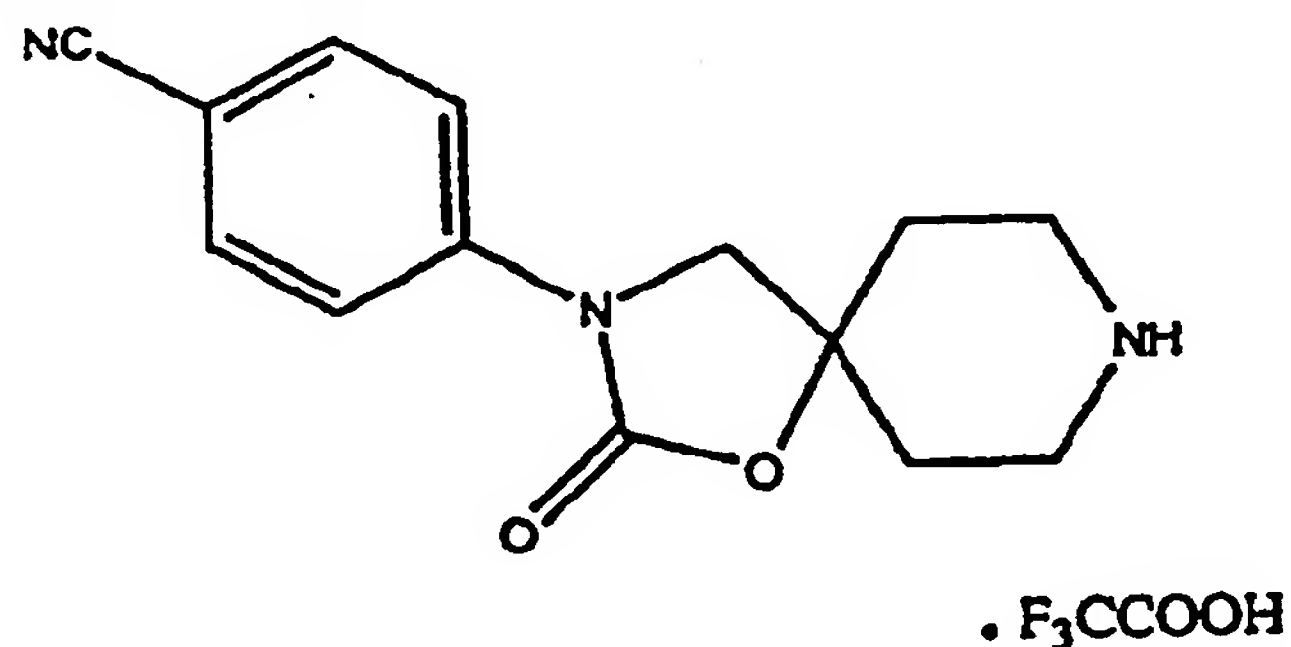
工程B：ベンジル（3-（4-シアノフェニル）2-オキソ-1-オキサー3,8-ジアザースピロ〔4.5〕デク-8-イル）カルボキシレートの調製



210 ml の乾燥 THF 中の工程 A のピペリジン 18.5 g (50.6 mmol) および 11.45 g (70.6 mmol) の N, N' - 1 - カルボニルジイミダゾールの溶液をアルゴン雰囲気下で 8 時間還流で加熱した。新たに 5.0 g (30.8 mmol) のカルボニルジイミダゾールを添加した後、加熱を一晩継続した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題化合物を得た。一つにまとめた純粋な分画からヘキサンとともに攪拌することによってこの化合物を凝固させ、濾過して真空中で乾燥させた。

収量：5.3 g (27%) 淡黄色粉末、m. p. 138~140℃

工程 C：4 - (2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デク - 3 - イル) ベンゾニトリルトリフルオロアセテートの調製



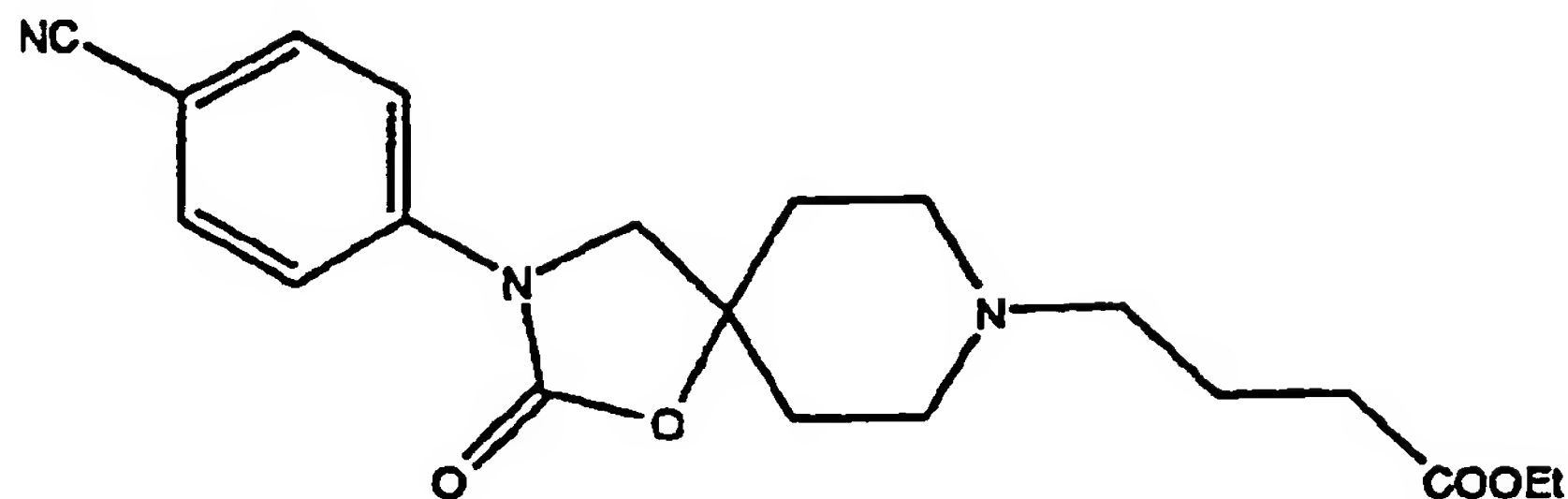
前述の工程の保護スピロ化合物 4.26 g (10.88 mmol) を少量ずつ 26 ml のトリフルオロ酢酸に加え、一方温度は 10℃ 以下に保持した。2 日間室温で攪拌した後、混合物を氷水に注ぎ入れ、重炭酸ナトリウムで中和させた。これをジクロロメタンで処理し、表題化合物の沈澱が 2 つの層の間に形成された。こ

れを濾過で採集して真空中で乾燥させた。

収量：4.0 g (99%) 無色結晶、m. p. 217~220℃

工程 D：エチル 4 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ -

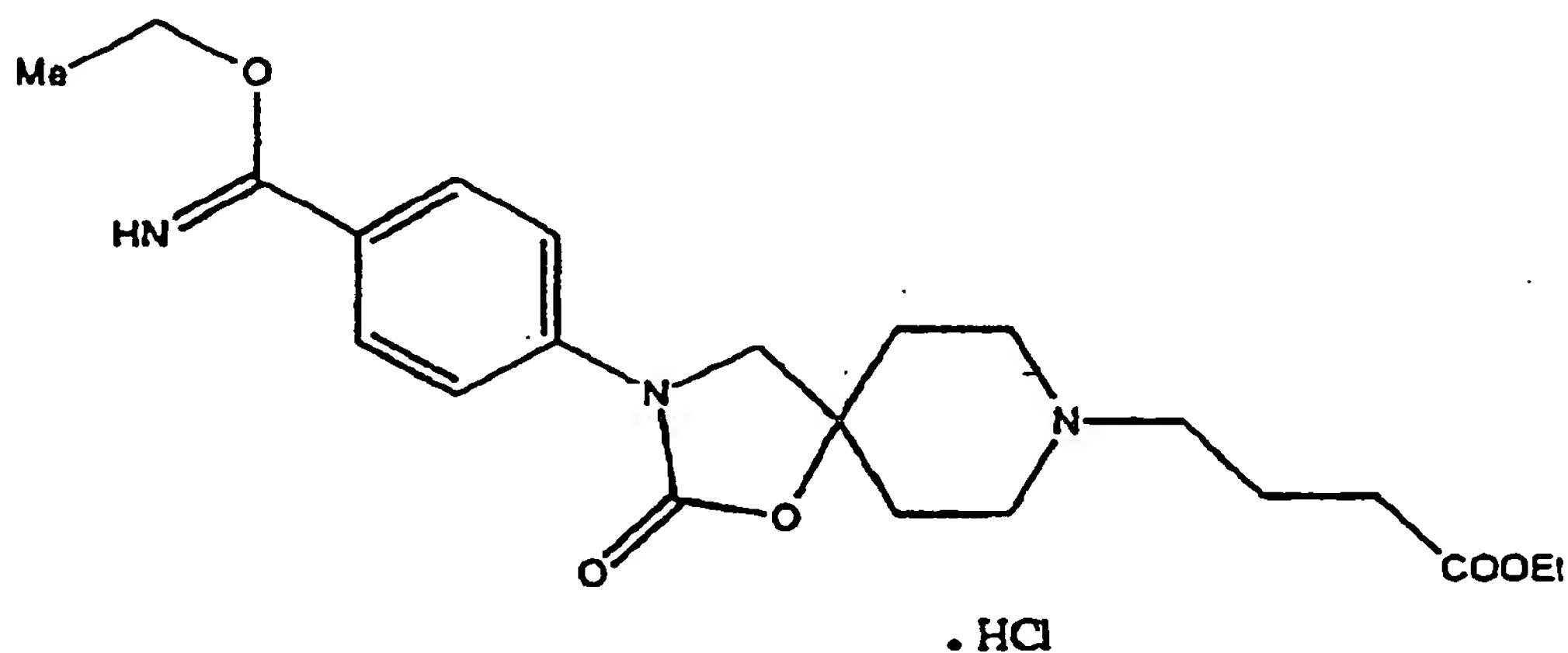
3, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル) ブタノエートの調製



前述の工程のピペリジンの3. 0 g (8. 08 mmol) を50 ml の乾燥アセトンに溶解し、続いて1. 68 g (15. 85 mmol) の炭酸ナトリウムおよび1. 56 g (8. 00 mmol) のエチル4-ブロムブタノートを添加した。混合物を一晩還流で加熱して室温に冷却し、無機固形物を濾過で除去した。濾液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン/エタノール40 : 1 および20 : 1 を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題化合物を残留物から得た。一つにまとめた純粋な分画を固体化し、結晶性エステルを50℃で真空中で乾燥させた。

収量：2. 4 g (81%) 無色結晶、m. p. 70~80℃

工程E：エチル4-(3-(4-エトキシカルボニイミドイル) フェニル) 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4, 5〕デク-8-イル) ブタノート塩酸塩の調製



140 ml 乾燥エタノール中の工程Dのニトリル2. 4 g (6. 46 mmol) の懸濁液を塩化水素ガスで飽和し、一方、温度は10℃以下に保持した。これを室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。表題の中間体をヘキサンとともに攪

拌して結晶化した。これを吸引で濾過し、真空中で乾燥させた。

収量：2. 2 g (75%) 淡黄色の粉末、m. p. 195-199℃

工程F：エチル4-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-2-オキソ
ソー1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4, 5]デク-8-イル)ブタノエ
ート塩酸塩の調製

前述の工程の中間体2. 2 g (4. 85 mmol) を飽和エタノールアンモニア溶
液130 ml に懸濁させた。室温で一晩攪拌し、新たに30 ml のアンモニアを
添加化した後、さらにもう1日攪拌を継続した。減圧下で溶媒を除去し、ジクロ
ロメタン/エタノール2:1を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによっ
て表題化合物を得た。第三ブチルメチルエーテルとともに攪拌して結晶化し、吸
引で濾過して50℃で真空中で乾燥させた。

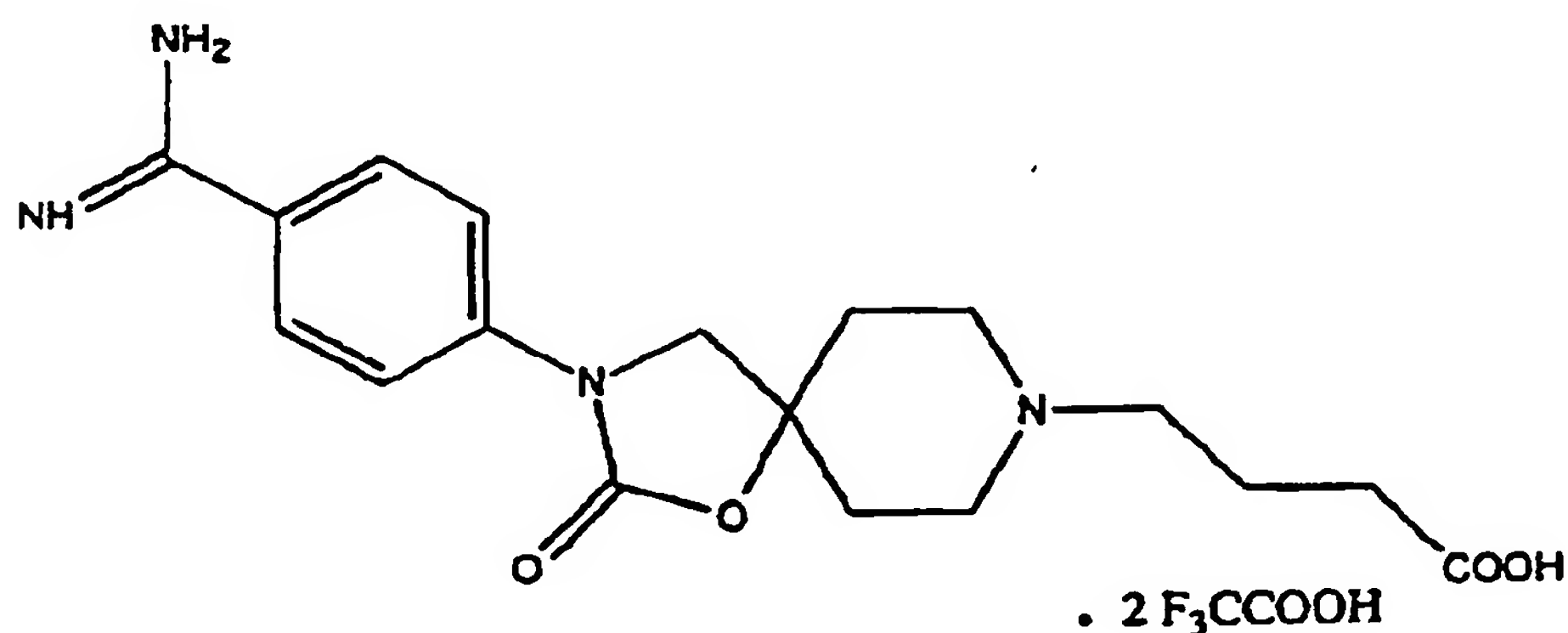
収量=0. 55 g (27%) 白色粉末、m. p. 127~129℃

ELISA：実施せず

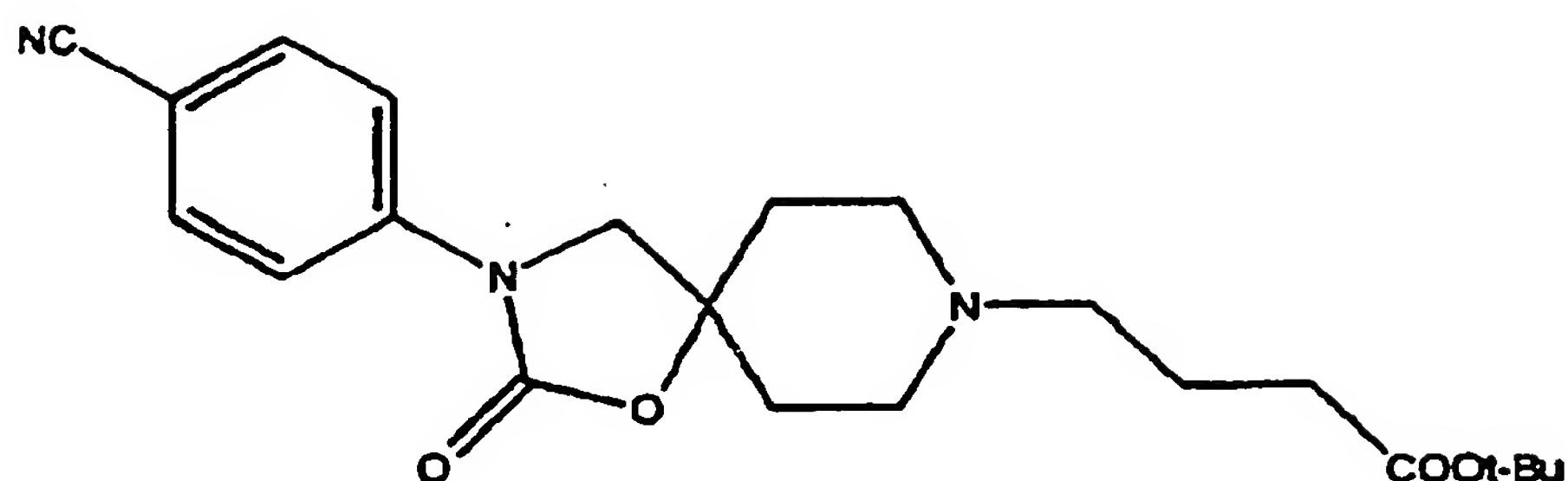
PRP (ADP)：実施せず

実施例4

4-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-2-オキソソー1-オキサ
ー3, 8-ジアザスピロ[4, 5]デク-8-イル)ブタン酸ビストリフルオ
ロアセテートの調製



工程A：第三ブチル4-(3-(4-シアノフェニル)-2-オキソソー1-オキサ
ー3, 8-ジアザスピロ[4, 5]デク-8-イル)ブタノエートの調製

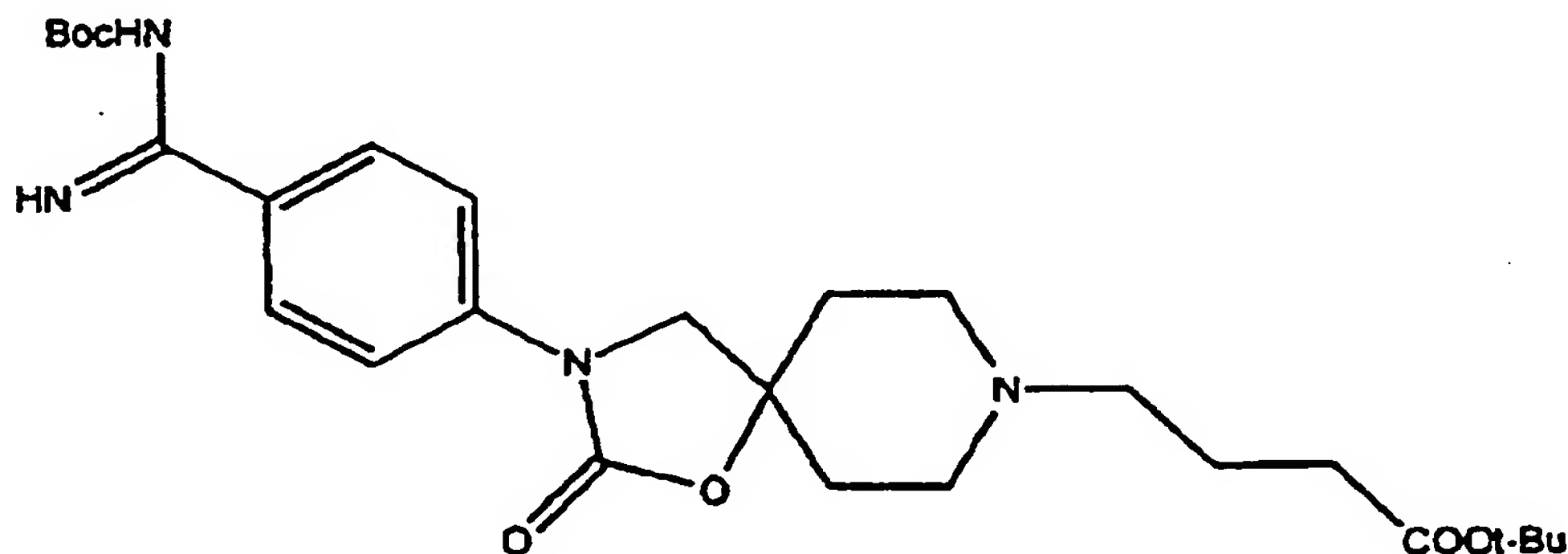


実施例3の工程Cの中間体10.0g (26.9mmol)を乾燥アセトン250mlに溶解し、続いて5.7g (53.8mmol)の炭酸ナトリウムおよび4.81g (26.9mmol)の第三ブチル4-クロロブタノエート (Chem. Ber. 98:2312(1965)にしたがって調製)を添加した。これを還流で一晩加熱した。新たに2.85g (26.9mmol)の炭酸ナトリウムおよび2.4g (13.4mmol)の第三ブチルエステルを添加し、さらにもう1日加熱を継続した。濾過によって無機固形物を除去し、濾液を減圧下で濃縮し、表題のニトリルを油として得た。これをジクロロメタン/エタノール40:1および20:1を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーで精製した後、静置して凝固させた。

収量: 1.87g (17%) ベージュ色の非晶質固体、

m. p. 92~94℃

工程B: 第三ブチル4-(3-4-((第三ブトキシカルボニルアミノ) イミノメチル) フェニル) -2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ〔4.5〕デク-8-イル) ブタノエートの調製



67.5mlの乾燥ピペリジンおよび7.2mlのトリエチルアミン中の前述の工程のニトリル1.8g (4.5mmol)の溶液に、一定の流れで硫化水素ガス

を1時間通した。一晚攪拌した後、チオアミドへの変換が完了した。この混合物を水に注ぎ入れ、3回酢酸エチルで抽出した。1つに合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。これを100mlのトルエンに溶解して、減圧下で再び蒸発させた。この工程を2回繰り返して残存するピリジンを除去した。

粗チオアミドを22.5mlのアセトンに懸濁し、続いて2.25mlの沃化メチルを一滴ずつ加えた。これを室温で1時間攪拌し、その間にこの混合物は清澄な溶液になった。これを真空中で乾燥するまで蒸発させた。残留物を18mlのメタノールで、続いて1.35g (17.7mmol)の酢酸アンモニウムで処理し、さらに混合物を60℃で3時間加熱した。減圧下で蒸発させた後、残留する油を第三ブチルメチルエーテルとともに2回攪拌して、粗結晶性アミジンが残った。

このアミジンに45mlのTHF/水(1:1)の混合物、続いて4.05g (29.3mmol)の炭酸カリウムおよび4.5g (20.6mmol)の Boc_2O を加えた。45分間室温で攪拌した後、50mlの水でこれを希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン/エタノール(20:1)を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーを実施し、続いてジクロロメタン/エタノール(40:1)を用いてクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た。

収量: 0.2g (8.6%) 黄色油

工程C: 4-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-2-オキソー1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デク-8-イル)ブタン酸ビストリフルオロアセテートの調製

工程Bの保護アミジンの0.2g (0.39mmol)を2mlのトリフルオロ酢酸で処理し、混合物を室温で2時間攪拌した。これを真空中で乾燥するまで蒸発させ、固形残留物をエーテルとともに、さらにヘキサンとともに数回攪拌した。表題の酸を濾過によって採集し、50℃真空中で乾燥させた。

収量: 0.12g (53%)、ベージュ色の結晶性固体

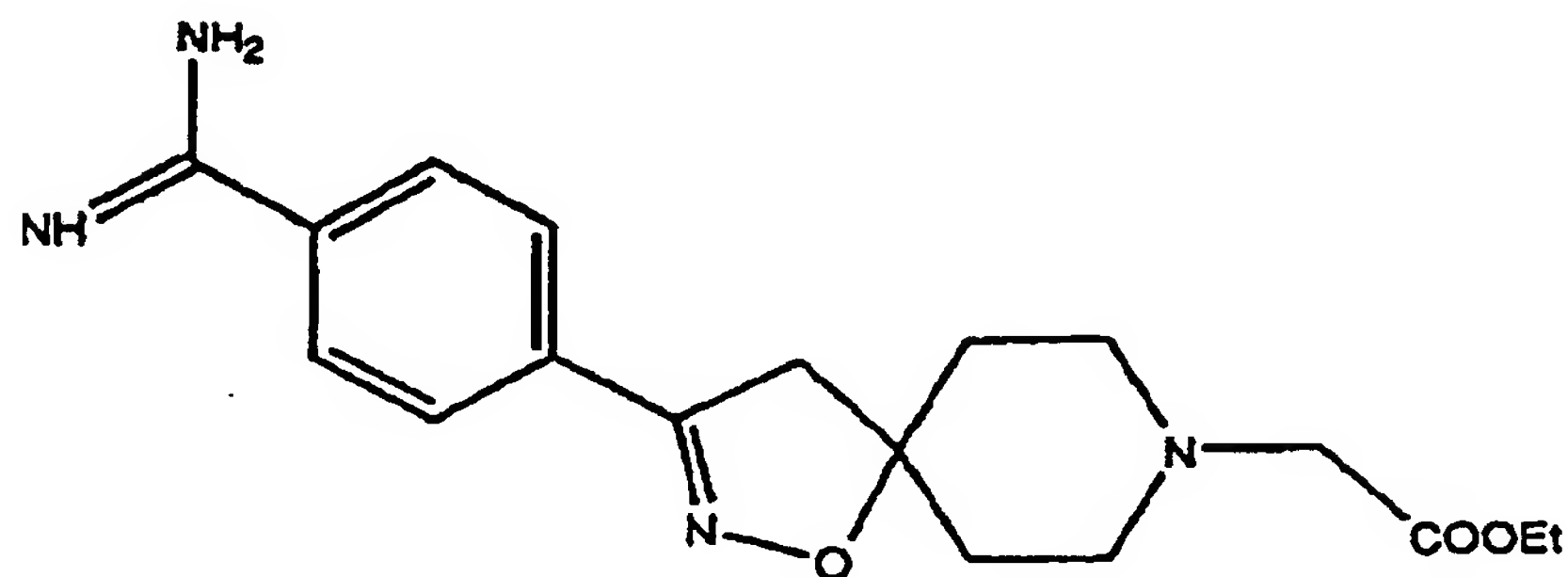
m. p. 122~125℃

ELISA : 実施せず、

PRP (ADP) : IC₅₀ = 3 μM

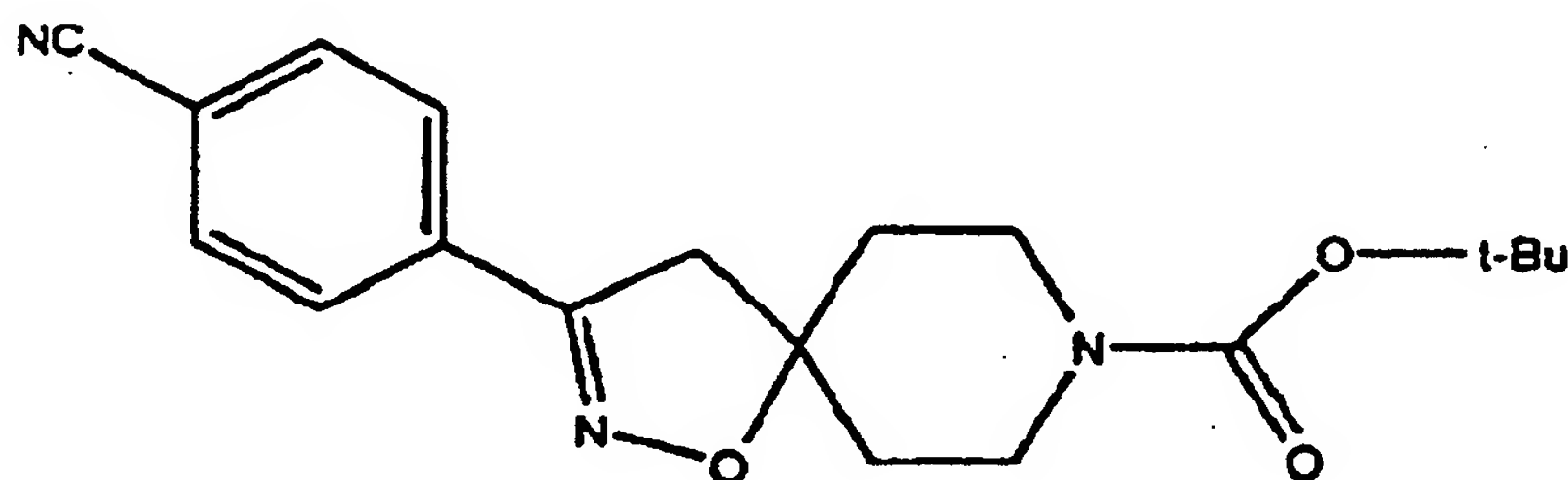
実施例5

エチル (3- (4-アミノイミノメチル) フェニル) -1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-1-イル) アセテート塩酸塩の調製



・ HCl

工程A : 第三ブチル (3- (4-シアノフェニル) -1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-1-イル) カルボキシレートの調製



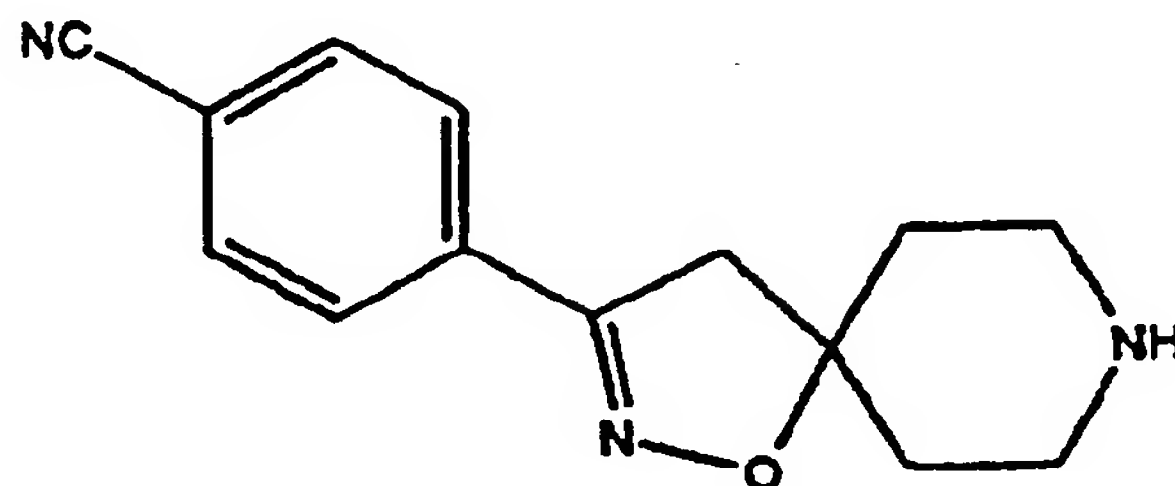
塩化4-シアノベンゾヒドロキシミノイルを文献(J. Org. Chem. 45:3916(1980))にしたがってN-クロロスクシンイミドを用いて4-シアノベンズアルデヒドオキシムの塩素化によって調製し、さらに国際特許出願W094/13696号にしたがって第三ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレートを調製した。

150mlの乾燥メタノール中のピペリジン15.82g (80.2mmol) および塩化ヒドロキシミノイル14.48g (80.2mmol) の溶液に、同じ容積の17.8mlのトリエチルアミンのメタノール溶液を一滴ずつ加え、その間温度は28℃以下に保持した。室温で2日間攪拌した後、新たに塩化ヒドロキシミノイル8.7g (48.2mmol) および10.7mlのトリエチルアミンを2時

間毎に3等分ずつ加えた。これを一晚攪拌し、表題化合物の沈澱を濾過で集め、メタノールで洗浄した。結晶を第三ブチルメチルエーテルとともに攪拌し、吸引で濾過し、真空中で乾燥させた。1つに合わせた濾液を水に注ぎ入れ、第三ブチルメチルエーテルで3回抽出した。1つに合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物をまた別に採集し、これを少量のメタノールで洗浄し真空中で乾燥させた。

全収量：26.0 g (95%) 白色粉末、m. p. 169~171℃

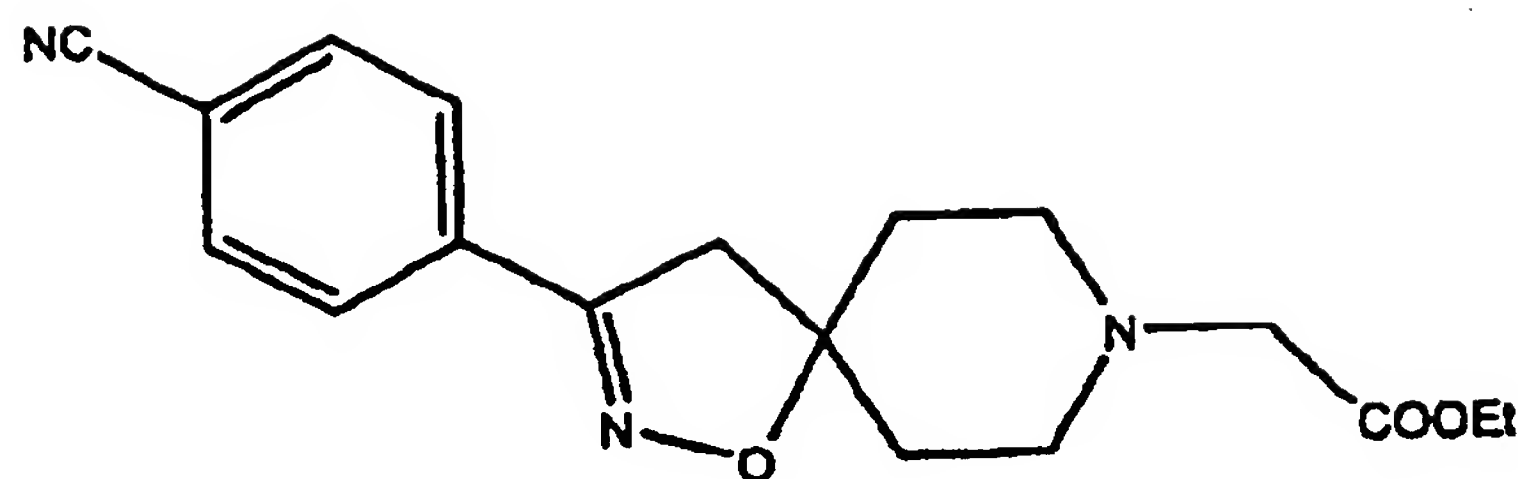
工程B：4-(1-オキサー2,8-ジアザスピロ[4.5]デクー2-エン-3-イル)ベンゾニトリルの調製



前述の工程の保護ピペリジンの10.0 g (29.3 mmol)を少量ずつ25 mlのトリフルオロ酢酸に加え、その間温度は30℃以下に保持した。室温で3時間攪拌した後、混合物を注意深く重炭酸ナトリウム飽和水溶液に注ぎ入れ、20分攪拌した。表題のピペリジンの最初のもはこの混合物から沈澱し、濾過によって採集して40℃で真空中で乾燥させた。これを酢酸エチルとともに攪拌し、再び濾過した。水性濾液を2Nの水酸化ナトリウム溶液でpH 11に調整し、酢酸エチルで4回抽出した。1つに合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、さらに減圧下で徐々に濃縮することによって、2回試料を採集した。これを少量の酢酸エチルで洗浄し吸引で濾過した。

全収量：6.94 g (98%) 無色結晶、m. p. >199℃ (dec.)

工程C：エチル(3-(4-シアノフェニル)-1-オキサー2,8-ジアザスピロ[4.5]デクー2-エン-8-イル)アセテートの調製



工程Bのピペリジン0.6 g (2.5 mmol) を10 mlの乾燥DMFおよび10 mlの乾燥エタノールの混合物に溶解し、続いて0.69 g (5.0 mmol)の炭酸カリウムを添加した。30分攪拌した後、ブロム酢酸エチル0.42 g (2.5 mmol)を一滴ずつ加え、この混合物を一晩室温で攪拌した。これを水に注ぎ入れ、酢酸エチルで2回抽出した。1つに合わせた有機層を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。表題化合物はヘキサン/アセトン (3 : 2) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって残留物から油として得、静置して凝固させた。

収量 : 0.52 g (64%) 淡黄色結晶、m. p. 116~118℃

工程D : エチル (3 - (4 - (アミノイミノメチル) フェニル) - 1 - オキサー 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デク - 2 - エン - 8 - イル) アセテート塩酸塩の調製

35 ml 乾燥エタノール中の前述の工程のニトリル0.5 g (1.53 mmol)の溶液に塩化水素ガスを0℃で飽和させた。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、アンモニアの飽和エタノール溶液40 mlで処理した。一晩攪拌した後、新たに10 mlのアンモニア溶液を加え、さらに2日間室温で静置して反応を完了させた。真空中で溶媒を除去し、残留する表題化合物を酢酸エチルとともに攪拌し、濾過しジクロロメタン/メタノール (4 : 1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって精製した。

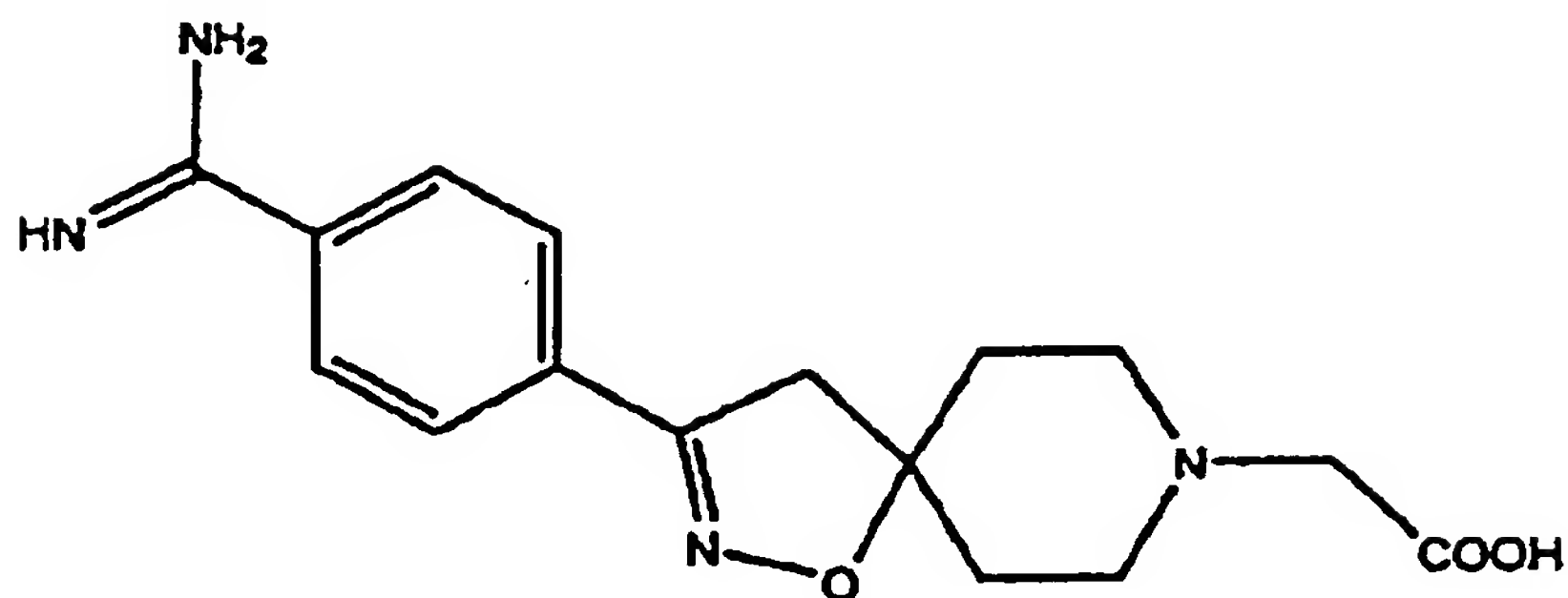
収量 : 0.23 g (40%) 白色粉末、m. p. >254℃ (dec.)

ELISA : 実施せず PRP (ADP) : 実施せず

実施例 6

(3 - (4 - (アミノイミノメチル) フェニル) - 1 - オキサー 2, 8 - ジアザ

ースピロ〔4. 5〕デク-2-エン-8-イル) 酢酸の調製



実施例5のエステル0.12g (0.315mmol)を2mlのエタノールに溶解し、2Nの水酸化ナトリウム水溶液0.4mlを添加した後、この混合物を一晩室温で撹拌した。希酢酸でpH4に調節した。この清澄な溶液から減圧下で溶媒を除去して褐色の油を得た。これをエタノールと水の混合物と撹拌して凝固させた。これを濾過し、少量の熱エタノール中で撹拌し、再度濾過して真空中で乾燥させた。

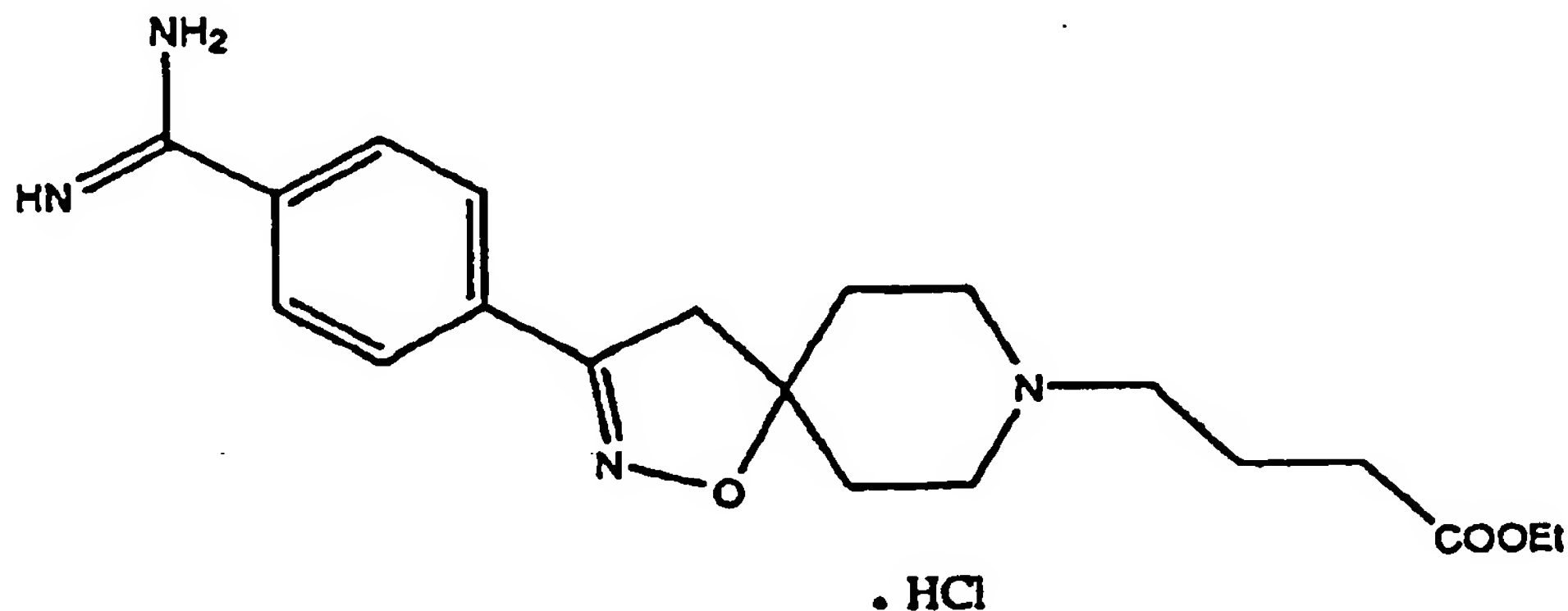
収量：88mg (88%) 無色非晶質固体、m. p. >265℃

ELISA：実施せず

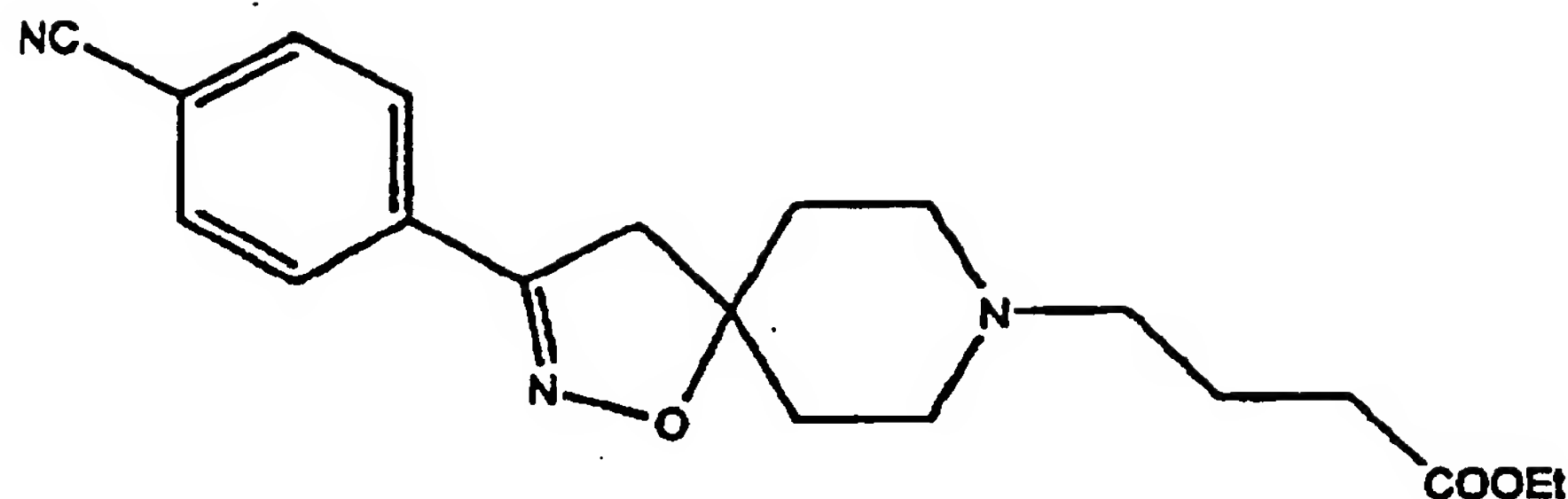
PRP (ADP) : IC₅₀ = 4 μM

実施例7

エチル4-(3-(4-アミノイミノメチル)フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ〔4. 5〕デク-2-エン-8-イル) ブタノエート塩酸塩の調製



工程A：エチル4-(3-(4-シアノフェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ〔4. 5〕デク-2-エン-8-イル) ブタノエートの調製



実施例5工程Bのピペリジン1. 2 g (5. 0 mmol)、炭酸カリウム1. 37 g (9. 9 mmol) および触媒量の沃化カリウムを30 mlの乾燥アセトンに懸濁し、続いて0. 99 g (5. 1 mmol) のエチル4-ブROMブタノエートを添加した。この混合物を還流で一晩加熱して室温に冷却し、水で希釈して酢酸エチルで3回抽出した。1つに合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ減圧下で濃縮した。5%エタノールを含むジクロロメタンを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーで表題化合物を精製し、エーテルから再結晶化させた。

収量：0. 59 g (33%) 白色粉末、m. p. 85~88℃

工程B：エチル4-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-エン-8-イル)ブタノエート塩酸塩の調製

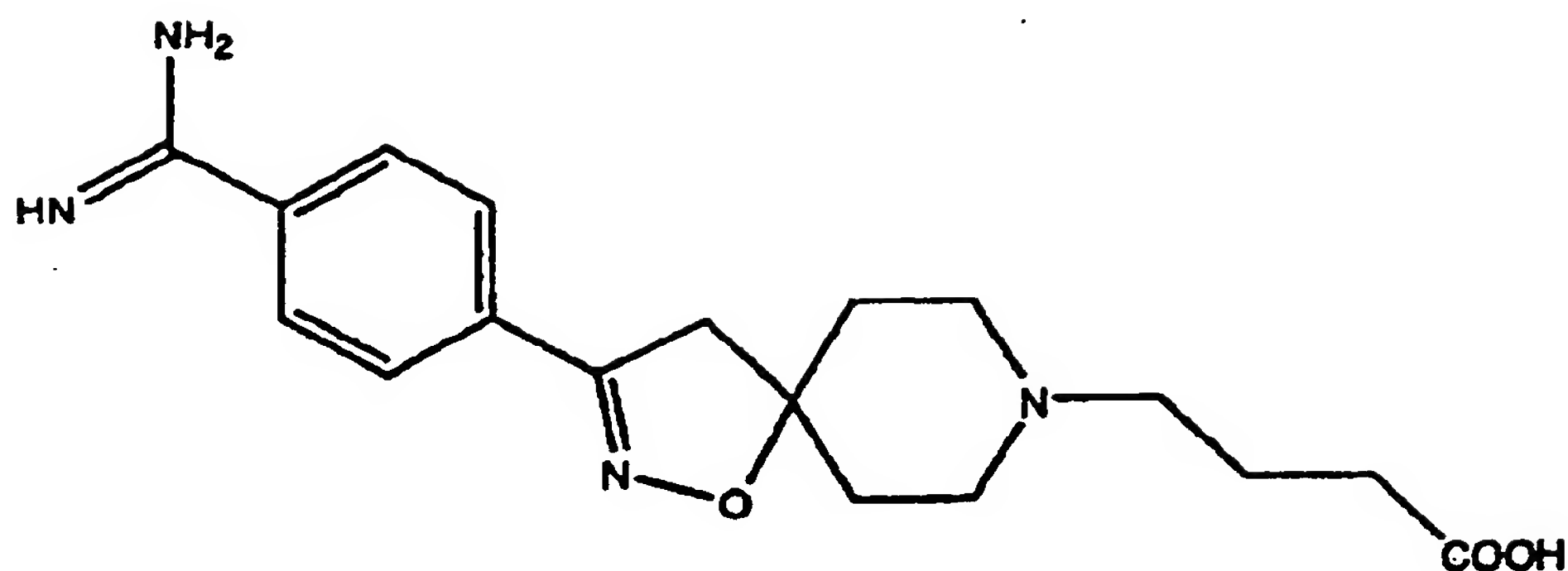
工程Aのニトリル0. 58 g (1. 63 mmol) を35 mlの乾燥エタノールに溶解し、実施例5工程Dで述べたように表題のアミジンに変換した。これをジクロロメタン/メタノール(7:3)を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって精製した。

収量：0. 4 g (60%) 無色泡沫

ELISA：実施せず PRP (ADP) : IC₅₀ = 2. 8 μM

実施例8

4-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-エン-8-イル)ブタン酸の調製



実施例 6 の工程にしたがって、4 ml のエタノールおよび 2 N の水酸化ナトリウム水溶液 0.9 ml の混合液中で実施例 7 のエチルエステル 0.28 g (0.685 mmol) を水解させた。表題の酸を水／エタノール 1 : 2 から結晶化した。これを濾過して真空中で乾燥させた。

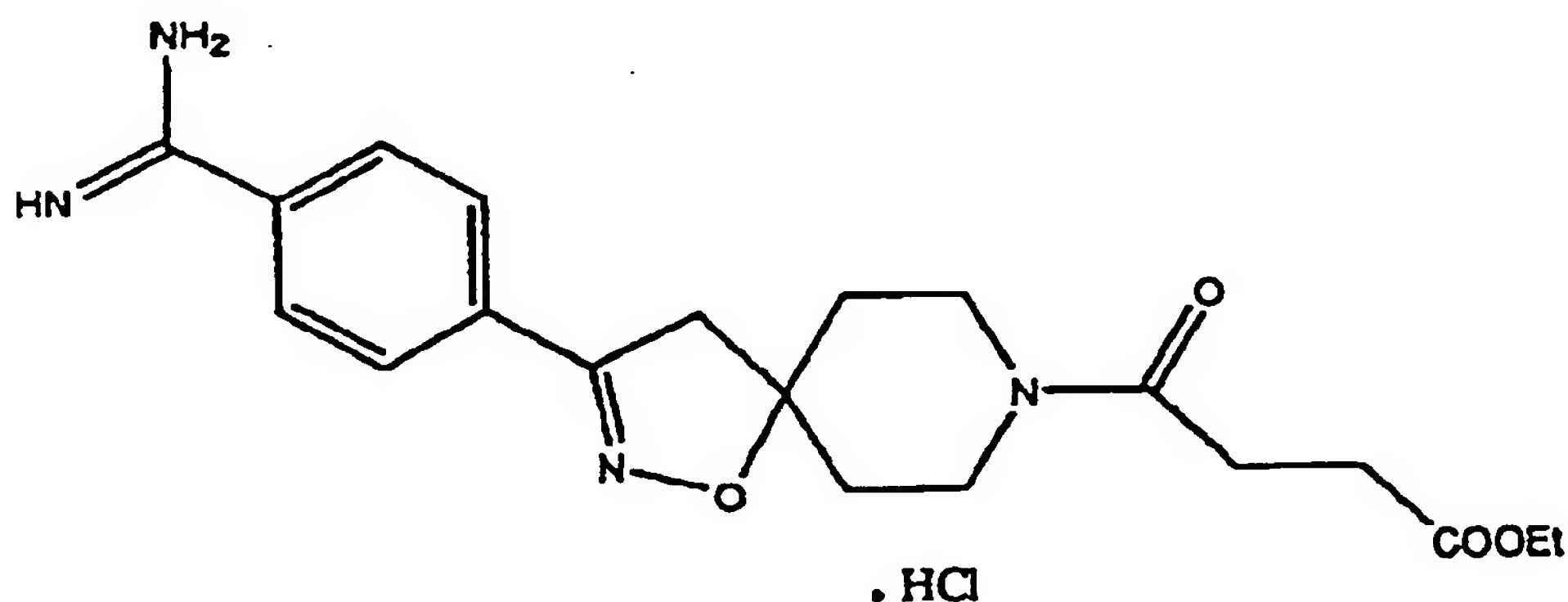
収量：0.09 (38%) 無色結晶、m. p. >185°C (dec.)

ELISA：実施せず PRP (ADP) : IC₅₀ = 0.32 μM

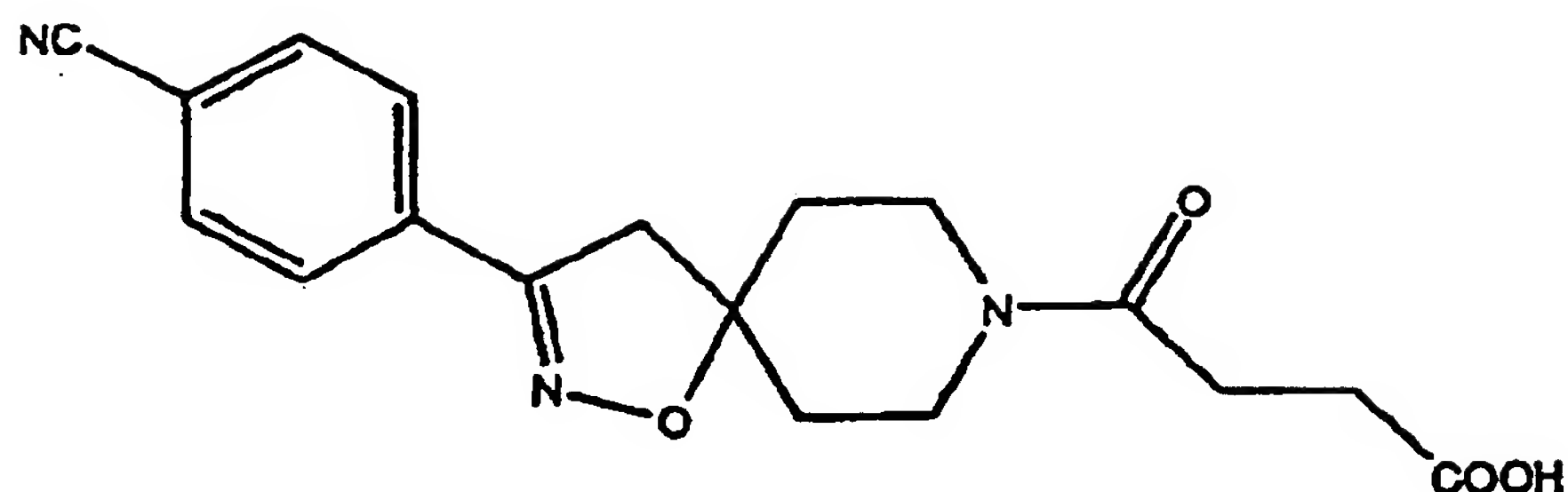
実施例 9

エチル 4 - (3 - (4 - (アミノイミノメチル) フェニル) - 1 - オキサー 2,

8 - ジアザースピロ [4. 5] デク - 2 - エン - 8 - イル) - 4 - オキソブタン
エート塩酸塩の調製



工程 A：4 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキサー 2, 8 - ジアザース
スピロ [4. 5] デク - 2 - エン - 8 - イル) - 4 - オキソブタン酸の調製



実施例5工程Bの中間体1. 2 g (5. 0 mmol) の30 ml 乾燥THF中の懸濁液に、無水コハク酸0. 5 g (5. 0 mmol) および4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 60 mgを加えた。還流で30分加熱した後、新たに0. 15 g (1. 5 mmol) の無水コハク酸を加え、還流を1. 5時間継続した。減圧下で溶媒を除去し、ジクロロメタン/エタノール9 : 1を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題化合物を得た。これをエーテルで再結晶化させ、濾過して真空中で乾燥させた。

収量 : 0. 98 g (58%) 白色粉末、m. p. 167 ~ 170 °C

工程B : エチル4-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-2-エン-8-イル)-4-オキソブタノエート塩酸塩の調製

実施例5工程Dで述べたように、乾燥エタノール65 ml中の工程Aのニトリル0. 98 g (2. 87 mmol) の溶液を塩化水素で飽和させ、続いて65 mlの飽和エタノールアンモニア溶液を添加してアミジンに変換した。これをジクロロメタン/エタノール4 : 1を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって精製した。

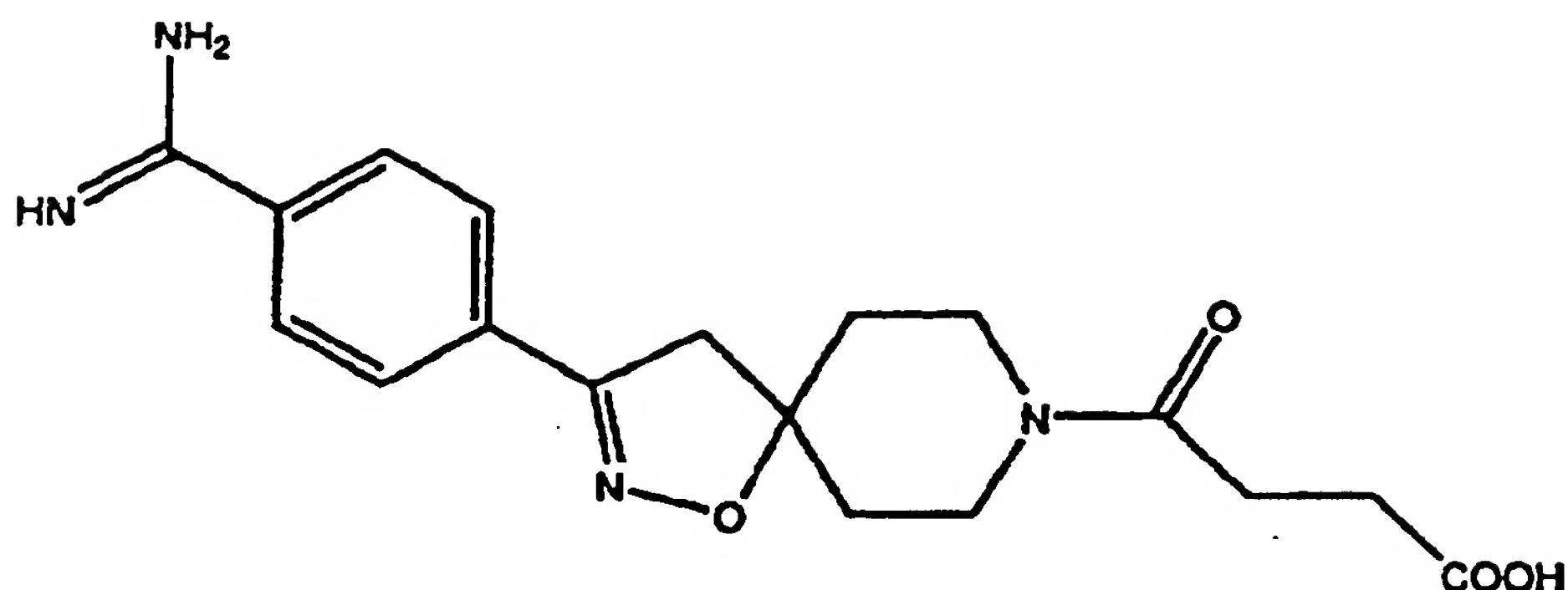
収量 : 0. 48 g (40%)、静置で凝固する油

ELISA : 実施せず

PRP (ADP) : 実施せず

実施例10

4-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカ-2-エン-8-イル)-4-オキソブタン酸の調製



実施例6の工程にしたがって、実施例9のエチルエステル0.34g (0.8 mmol) を5mlのエタノールおよび1mlの2N水酸化ナトリウム水溶液の混合物中で水解させた。表題の酸の最初の採集(200mg)は水/エーテル1:2から結晶化させた。親液を濃縮し、二回目の採集(60mg)は酢酸エチルおよびエーテルの混合物と撹拌することによって得られた。結晶を濾過し真空中で乾燥させた。

全収量: 0.26g (90%) 白色粉末、m. p. >255℃ (dec.)

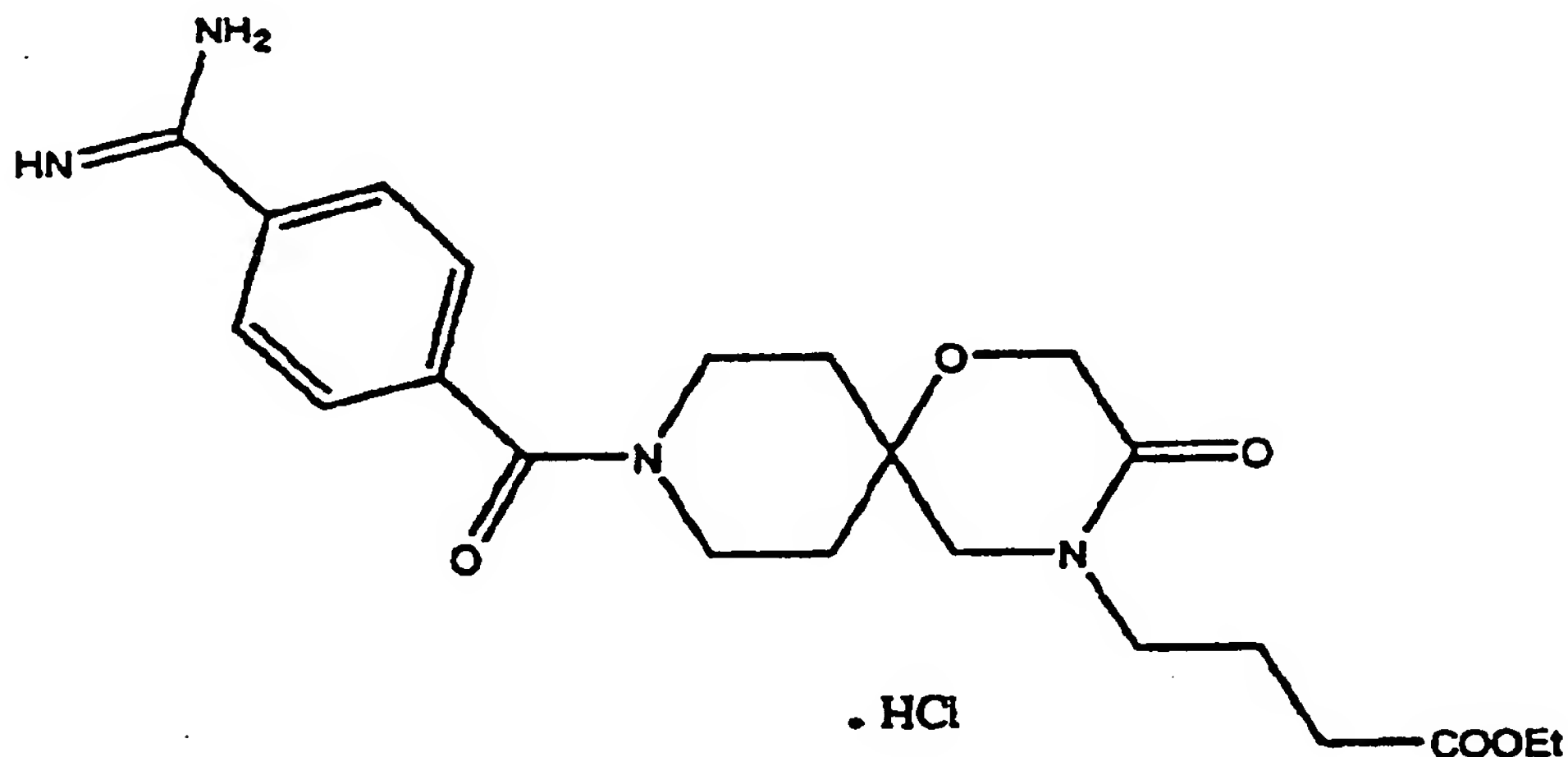
ELISA: 実施せず

PRP (ADP) : IC₅₀ = 1 μM

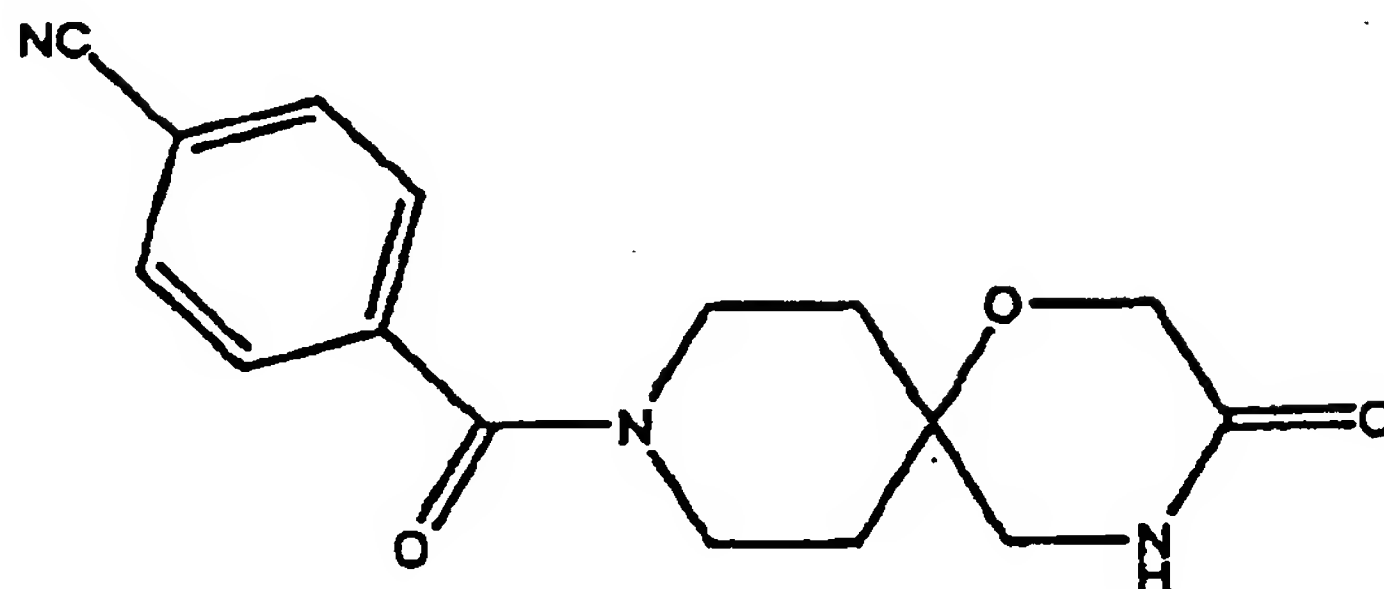
実施例11

エチル4-(9-(4-アミノイミノメチル)ベンゾイル)-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ブタノエート

塩酸塩の調製



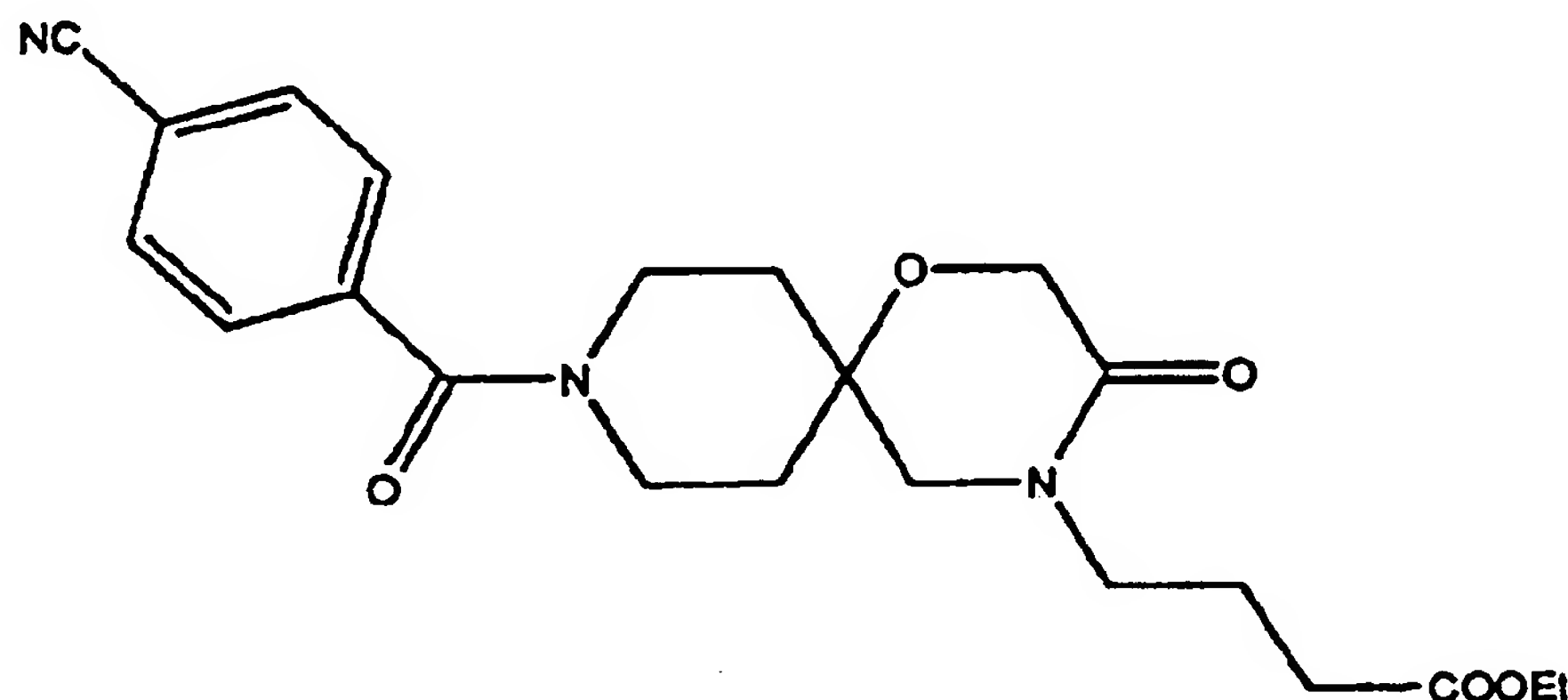
工程A：9-(4-シアノベンゾイル)-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンの調製



18.0 g (71.7 mmol) の3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンハイドロブロマイド (J. Med. Chem. 26:855(1983)にしたがって調製) を300 ml の乾燥ピリジンに溶解し、11.9 g (71.9 mmol) の塩化4-シアノベンゾイルを少量ずつ添加した。この混合物を一晩室温で攪拌し、減圧下で蒸発させた。残留物をトルエンに溶解し、トルエンを真空中で除去した。この工程を2回繰り返す、残留するピリジンを除去した。これを水で処理し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加して中和させた。表題化合物の沈殿物を吸引で濾過し、水で洗浄して真空中で乾燥させた。

収量：13.6 g (63%) 白色粉末、m. p. 250~251℃

工程B：エチル4-(9-(4-シアノベンゾイル)-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-イル)ブタノエートの調製



前述の工程の化合物2.99 g (10.0 mmol) および100 ml の乾燥DMFの混合物を60℃に温め、続いて水素化ナトリウム(鉍物油中に60%)0.

44 g (11.0 mmol) を添加した。清澄な溶液が得られるまで30分この温度で攪拌し続けた。室温に冷却した後、2.14 g (10.97 mmol) のエチル4-ブromブタノエートを一滴ずつ加えた。この混合物を一晩攪拌し、減圧下で乾燥するまで濃縮し、水および酢酸エチルで処理した。残留した不溶性出発物質1.7 g を濾過によって回収した。有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ真空中で濃縮した。酢酸エチル／エタノール9：1を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題のエステルを得た。

収量：0.8 g (19%) 油

工程C：4-(9-(4-(アミノイミノメチル)ベンゾイル)-3-オキソー1-オキサー4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデケー4-イル)ブタノエート塩酸塩の調製

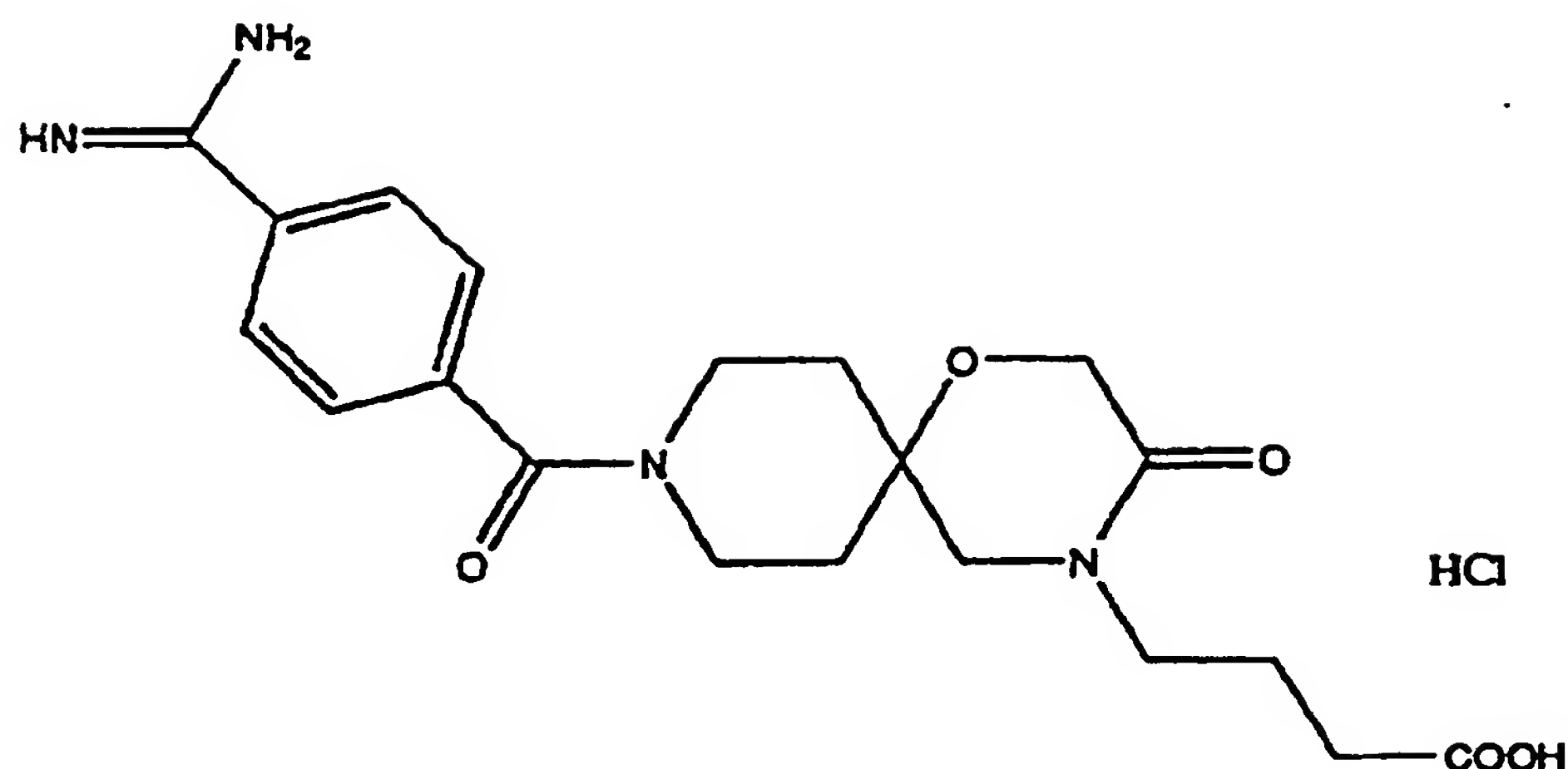
前述の工程のニトリル0.8 g (1.93 mmol) の50 ml 乾燥エタノール中の溶液を10℃に保持し、塩化水素ガスで飽和させた。これを室温で一晩攪拌し、減圧下で乾燥するまで濃縮して粗中間体イミノエステルを得た。これを50 ml の15%エタノールアンモニアで処理し、再び一晩攪拌した。真空中で溶媒を除去し、エタノール／酢酸エチル7：3を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題のアミジンを得た。

収量：0.11 g (12%) 無色泡沫

ELISA：実施せず PRP (ADP)：実施せず

実施例 12

4-(9-(4-(アミノイミノメチル)ベンゾイル)-3-オキソー1-オキサー4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデケー4-イル)ブタン酸塩酸塩の調製



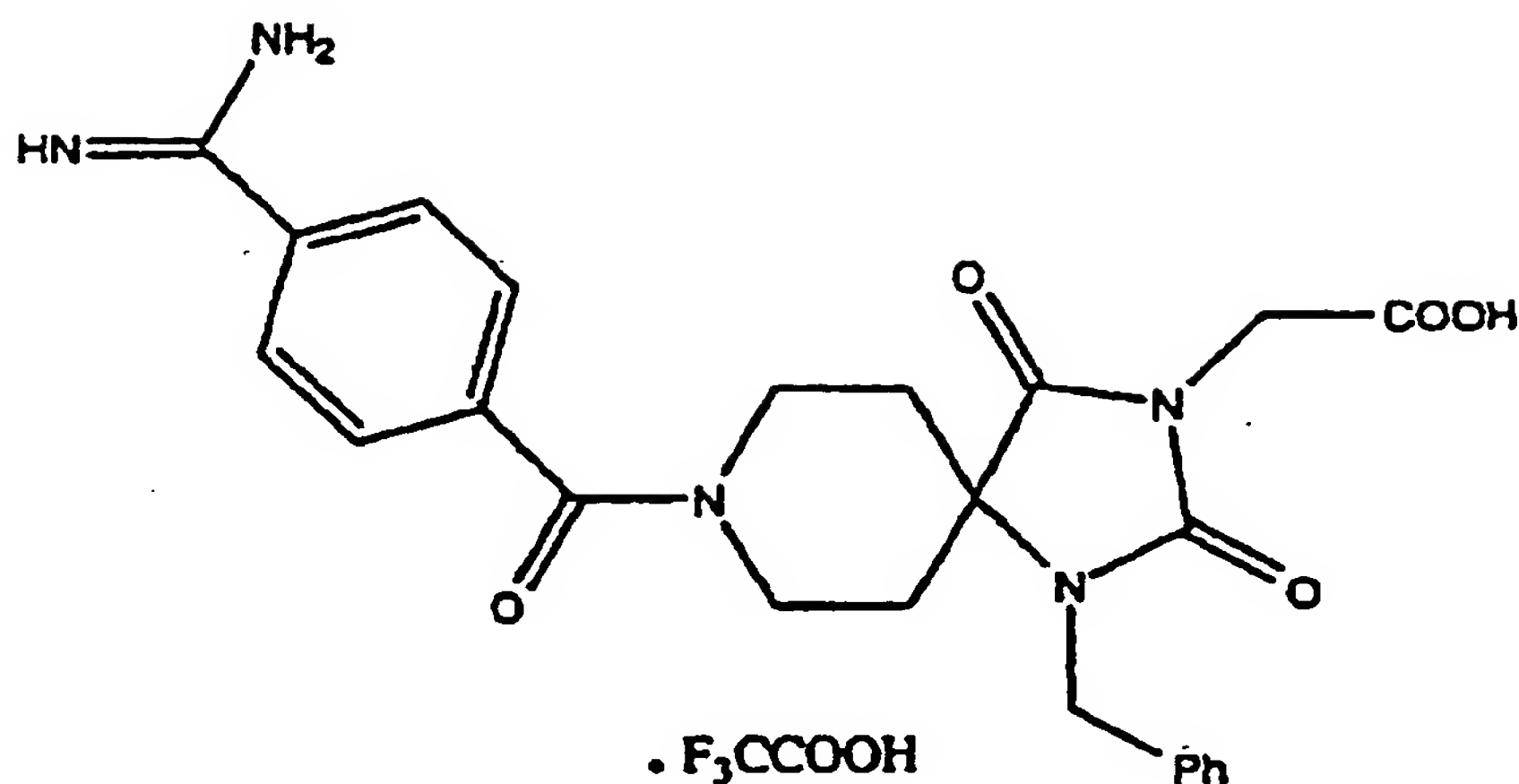
エタノール 1.0 ml 中の実施例 11 のエステル 75 mg (0.16 mmol) の溶液に 1 ml の 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。これを真空中で乾燥するまで濃縮し、残留物を少量の水に溶解した。1 ml の 2 N 塩酸で酸性化し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をエタノールで数回攪拌した。1 つに合わせた抽出物をコットンウールの詰物を通して濾過し、真空中で乾燥するまで濃縮して純粋な表題の酸を得た。

収量：58 mg (82%) 無色泡沫

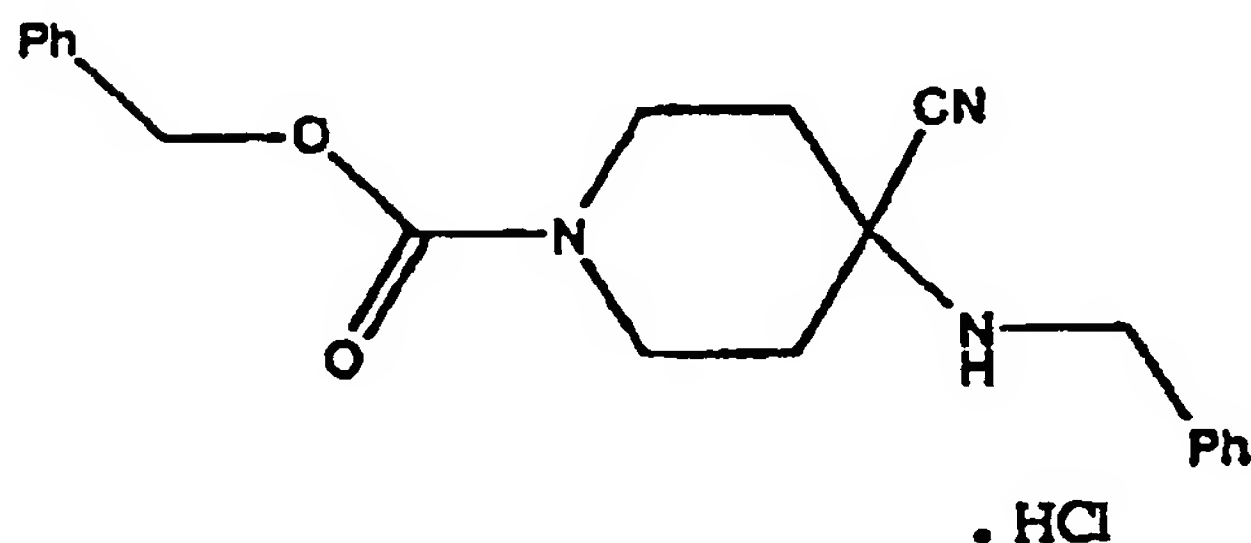
ELISA：実施せず PRP (ADP) : IC₅₀ > 10 μM

実施例 13

(8-(4-(アミノイミノメチル)ベンゾイル)-1-フェニルメチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-3-イル) 酢酸トリフルオロアセテートの調製



工程A：ベンジル4-ベンジルアミノ-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩の調製

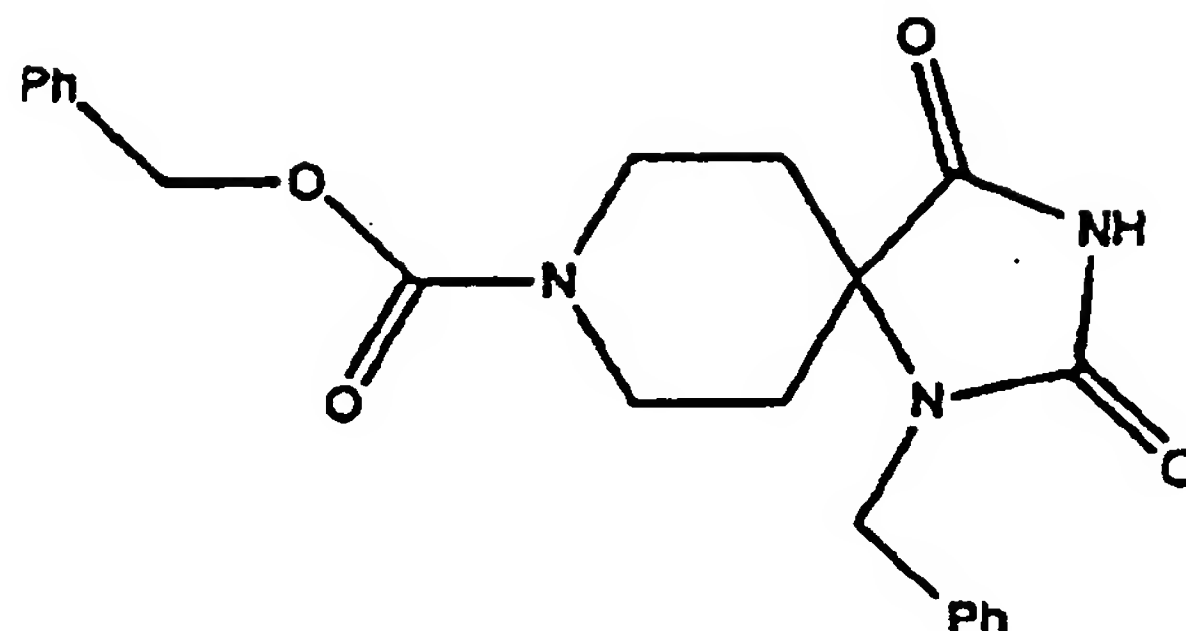


11. 65 g (50 mmol) のN-(ベンジロキシカルボニル) ピペリドン (Chem. Pharm. Bull. 30:1084(1982)にしたがって4-ピペリドンおよびベンジルククロホルメートから調製) および7.2 g (50 mmol) の塩酸ベンジルアミンを、20 ml のメタノールおよび10 ml の水の混合物に溶解した。この溶液を0℃に保持し、その間にシアン化カリウム3.26 g (50 mmol) の水溶液15 ml を一滴ずつ加えた。室温で一晩攪拌した後、結晶性の固体が形成され、これを濾過によって採集した。濾液を水およびエーテルの混合物で処理した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出した。1つに合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ前記固体物質に加えた。塩化水素の飽和エーテル溶液で処理した後表題の塩酸塩が沈澱し、これを濾過で分離して真空中で乾燥させた。

収量：18.25 g (95%) 白色粉末、
m/p. 143~145℃ (dec.)

工程B：ベンジル1-ベンジル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザース

ピロ〔4. 5〕デカン-8-カルボキシレート の調製

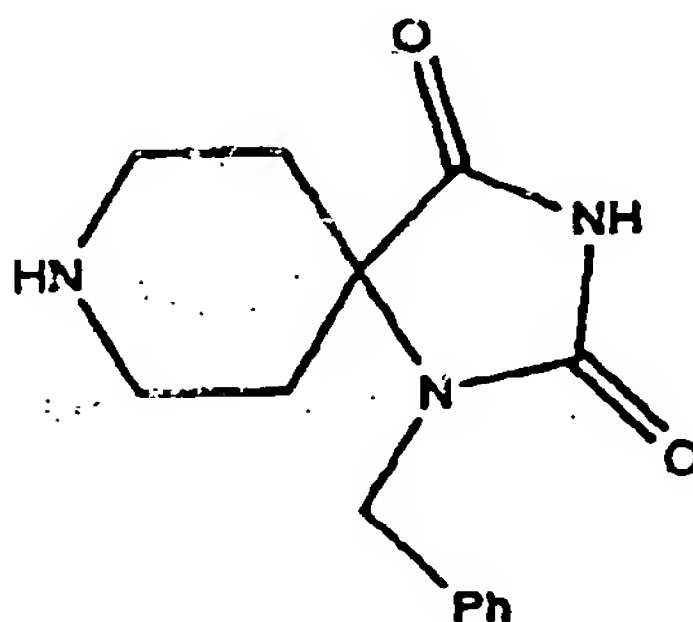


酢酸 30 ml 中の前述の工程のピペリジン 17.3 g (44.8 mmol) の溶液にシアン化カリウム 7.3 g (90.0 mmol) の水溶液 15 ml を加えた。この混合物はわずかに温めることによって清澄な溶液になる。これを室温で 30 分、続いて 55℃ で 45 分攪拌して氷水に注ぎ入れた。この水溶液を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を真空中で濃縮した。残留物を 45 ml の 10% 塩酸で処理した。これを 55℃ で 15 分保持して水で希釈した。酢酸エチルを用いて 2 回抽出した後、1 つに合わせた抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。純粋な表題のヒダントインの残留油は静置によって徐々に凝固した。

収量：13.25 g (75%) 無色非晶質固体

m. p. 123~125℃

工程 C：1-フェニルメチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカンの調製



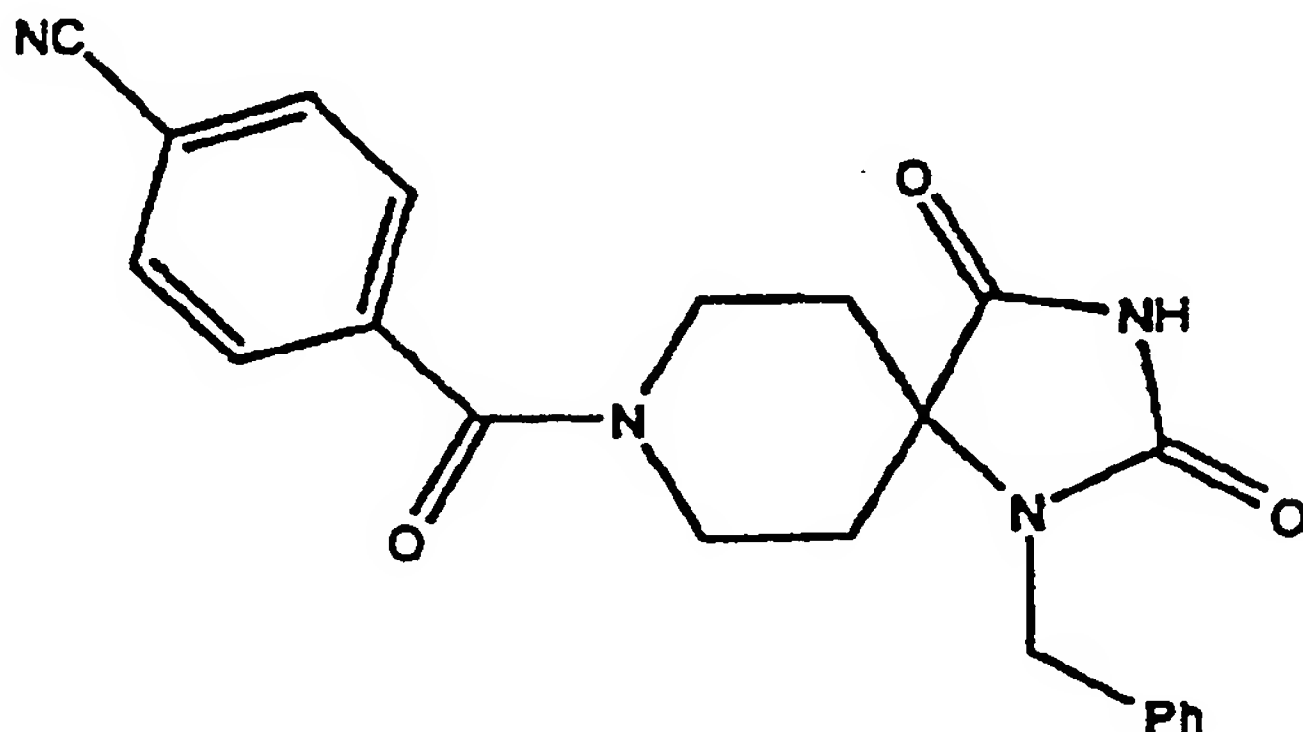
工程 C の保護ピペリジン 8.0 g (20.3 mmol) を 100 ml のエタノールに溶解した。500 mg の 10% Pd/C を加えた後、この混合物をオートクレーブに詰め、50℃ で 32 時間 50 atm の水素で水素添加した。濾過によって

触媒を除去し、減圧下で溶液を濃縮した。5%から20%のエタノールを含むジクロロメタンを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって残留物から表題化合物を得た。

収量：1.8 g (34%) 青黄色非晶質固体

m. p. 195~196℃

工程D：8-(4-シアノベンゾイル)-1-フェニルメチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカンの調製

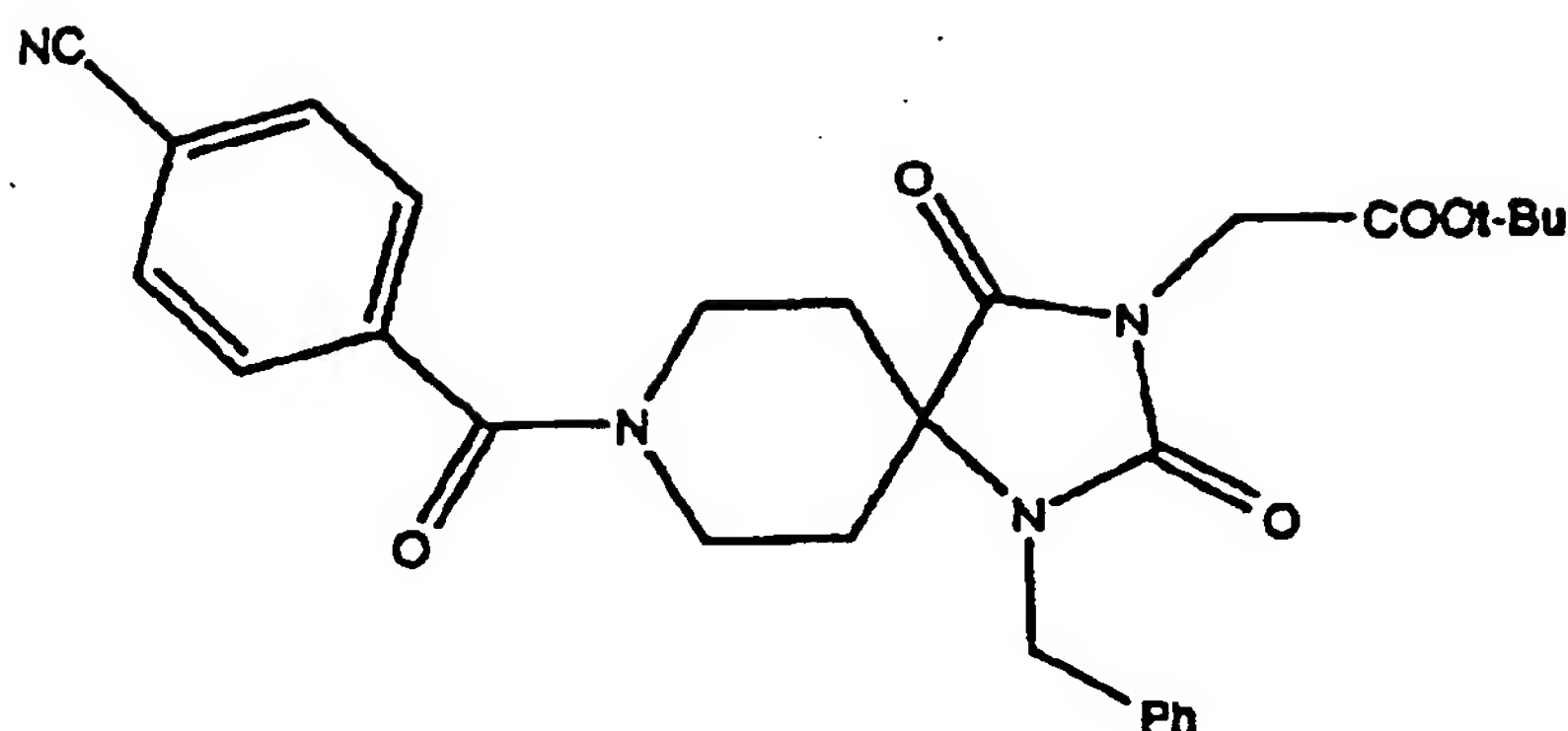


前述の工程のピペリジン1.7 g (6.56 mmol) を50 mlの乾燥THFおよび8 mlの乾燥ピリジンの混合物に溶解した。氷で冷却した後、1.1 g (6.64 mmol)の塩化4-シアノベンゾイルを加えた。これを一晩室温で攪拌し、氷水に注ぎ入れた。酢酸エチルで2回抽出した後、1つに合わせた有機層を硫酸銅(II)の飽和水溶液およびブラインで連続して2回洗浄した。これを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。4%のエタノールを含むジクロロメタンを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって残留物から表題化合物を分離した。

収量：0.92 g (36%) 無色結晶

m. p. 207~209℃

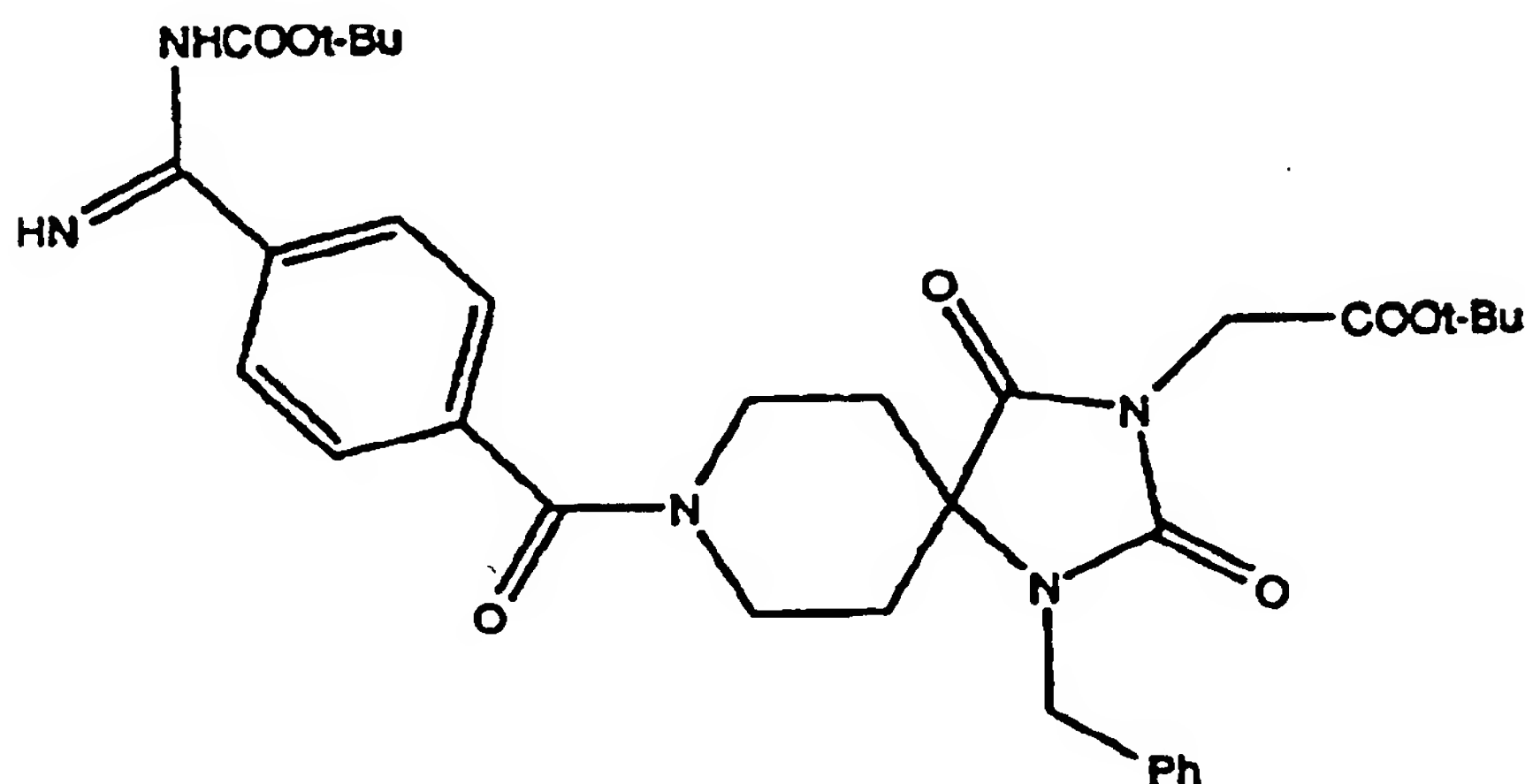
工程E：第三ブチル(8-(4-シアノベンゾイル)-1-フェニルメチル-2



前述の工程の化合物 0.9 g (2.3 mmol) を 30 ml の乾燥 THF に溶解した。55 mg (2.3 mmol) の水素化ナトリウムを添加した後、室温で 30 分攪拌し、続いて 0.585 g (3.0 mmol) の第三ブチルブROMアセテートを添加した。この混合物を 2 日間攪拌し、氷水に注ぎ入れた。2 回酢酸エチルで抽出し、1 つに合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。ジクロロメタン/エタノール 96 : 4 を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって残留物から表題のヒダントインを得た。

収量 : 1.12 g (96%) 油

工程 F : 第三ブチル (8 - (4 - ((第三ブトキシカルボニルアミノ) イミノメチル) ベンゾイル) - 1 - フェニルメチル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3, 8 - トリアザースピロ [4. 5] デカ - 3 - イル) アセテートの調製



工程 E のニトリル 0.5 g (1.0 mmol) を 15 ml の乾燥ピリジンおよび 1.6 ml の乾燥トリエチルアミンの混合物に溶解した。これに硫化水素ガスを飽

和させ、室温で一晩放置して水に注ぎ入れた。酢酸エチルで3回抽出した後、1つに合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を100mlのトルエンに溶解し、これを真空中で再度蒸留してピリジンの痕跡を取り除いた。残留物質に5mlのアセトンおよび5mlの沃化メチルを加えて還流で45分加熱して、結晶性沈殿物を得た。これを減圧下で濃縮し、4mlの乾燥メタノールに溶解し、0.3g (3.9mmol)の酢酸アンモニウムで処理して2時間60℃で加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物をエーテルとともに攪拌した。溶液を不溶性アミジンから分離した。これを水およびTHFの1:1混合物10mlに溶解し、続いて0.9g (6.5mmol)の炭酸カリウムおよび1.0g (4.6mmol)の Boc_2O を添加して室温で1時間攪拌してBoc保護を実施した。これを水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン/エタノール96:4を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題の化合物を分離した。

収量: 0.24g (39%) 油

工程G: (8-(4-(アミノイミノメチル)ベンゾイル)-1-フェニルメチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デク-3-イル)酢酸トリフルオロアセテートの調製

前述の工程の保護アミジン220mg (0.355mmol)を2mlのトリフル

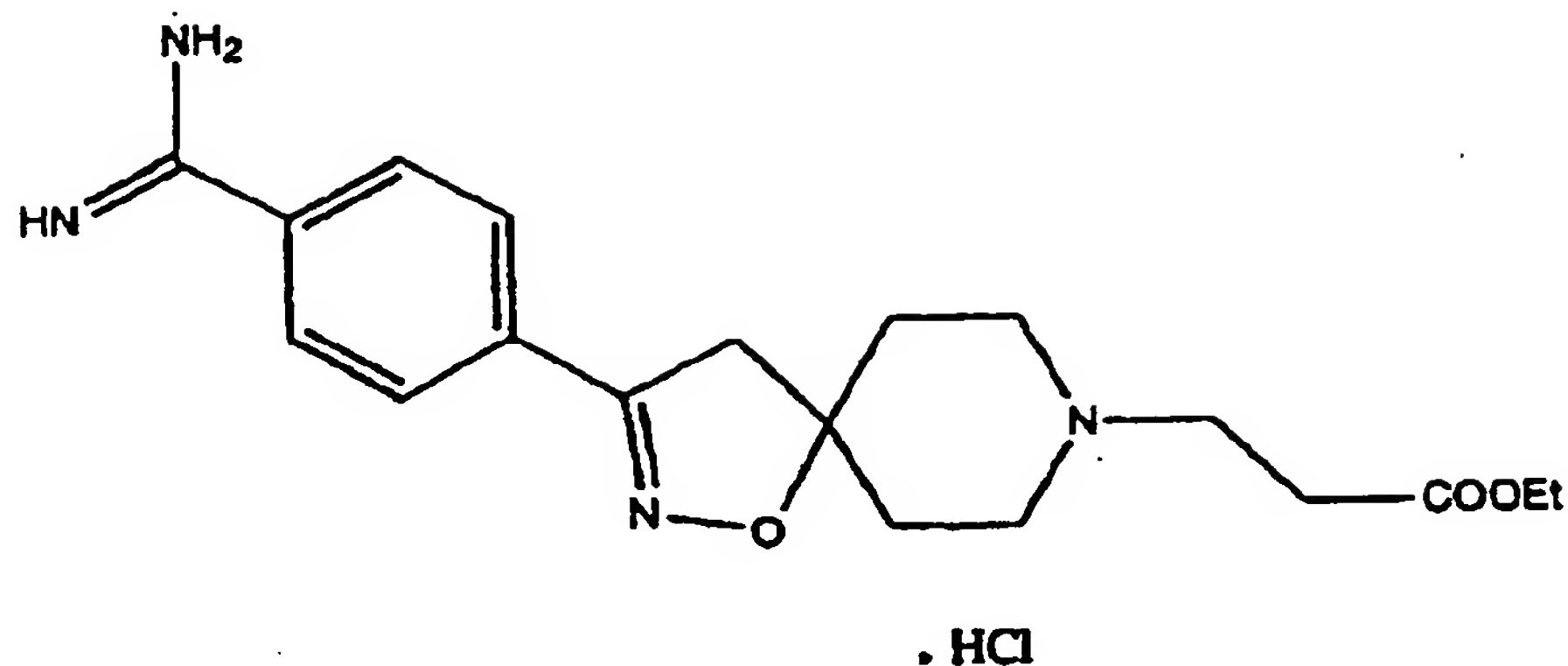
オロ酢酸とともに室温で攪拌した。2時間後に真空中で溶媒を除去し、残留物を水に溶解した。これを再び減圧下で濃縮した。エーテルおよびエタノールの混合物とともに攪拌することによって徐々に表題の酸が沈殿した。

収量: 0.05g (24%) 無色粉末、m. p. >197℃ (dec.)

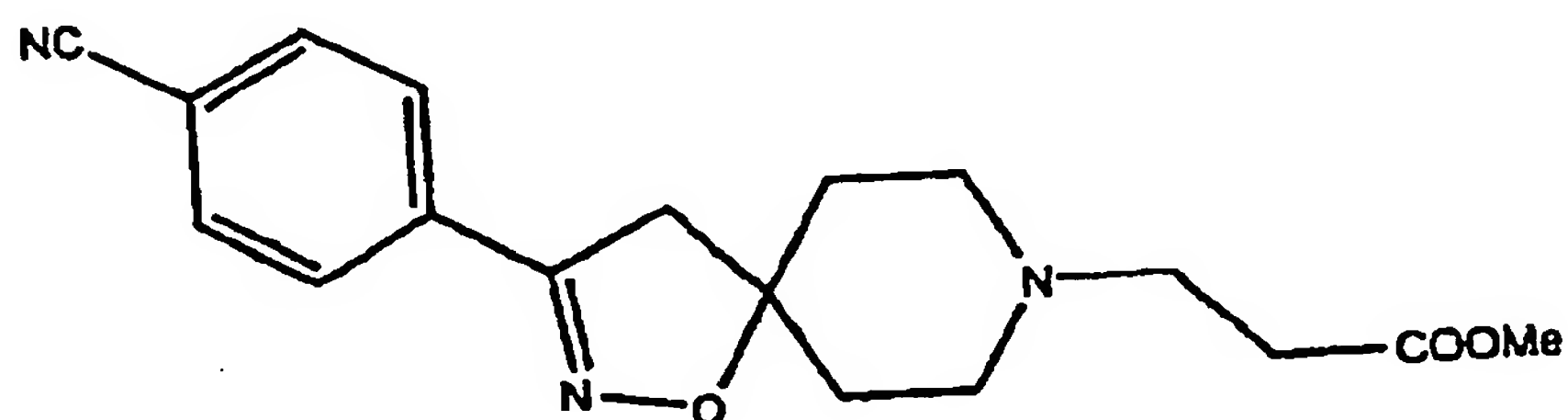
ELISA: 実施せず PRP (ADP): $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$

実施例14

エチル3-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-1-オキサー-2,8-ジアザスピロ[4.5]デク-2-エン-8-イル)プロパネート塩酸塩の調製



工程A：メチル（3－（4－シアノフェニル）－1－オキサー2，8－ジアザースピロ〔4．5〕デカ－2－エン－8－イル）プロパネートの調製



30 ml 乾燥エタノール中の実施例5工程Bの中間体2.0 g (8.3 mmol)の懸濁液に0.715 g (8.3 mmol)のアクリル酸メチルを加えた。この混合物を一晚室温で、続いて50℃で9時間攪拌した。これを水で希釈し、酢酸エチルで5回抽出した。1つに合わせた有機層硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル／エタノール9：1を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーを実施し、続いてエタノールから再結晶化させて表題化合物の最初の採集0.64 gを得た。さらにまた水層を少量になるまで濃縮し沈殿物を濾過し、熱エタノール中で攪拌し、さらに濾過して真空中で乾燥させてもう一度採集（0.23 g）した。

全収量：0.87 g (32%) 無色結晶、m. p. >225℃ (dec.)

工程B：エチル3－（3－（4－（アミノイミノメチル）フェニル）－1－オキサー2，8－ジアザースピロ〔4．5〕デカ－2－エン－8－イル）プロパノエート塩酸塩の調製

実施例5工程Dの工程にしたがって、30 mlの乾燥エタノール中の工程Aの

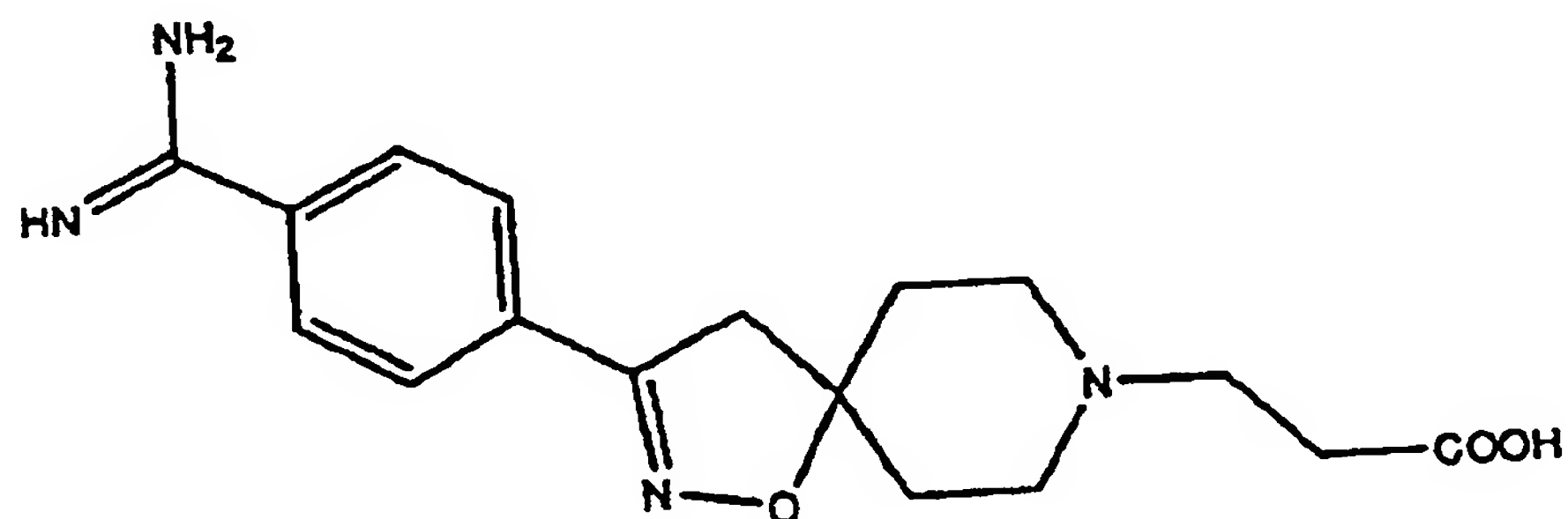
ニトリル 0.39 g (1.19 mmol) の溶液を塩化水素ガスで飽和させ、続いて 40 ml の飽和エタノールアンモニア溶液で処理した。ジクロロメタン/メタノール 3 : 1 を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題のアミジンを得た。

収量 : 0.23 g (49%) 淡黄色結晶, m. p. > 192°C (dec.)

ELISA : 実施せず PRP (ADP) : IC₅₀ = 0.64 μM

実施例 15

4-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-1-オキサー-2,8-ジアザスピロ[4.5]デク-2-エン-8-イル)プロパン酸の調製



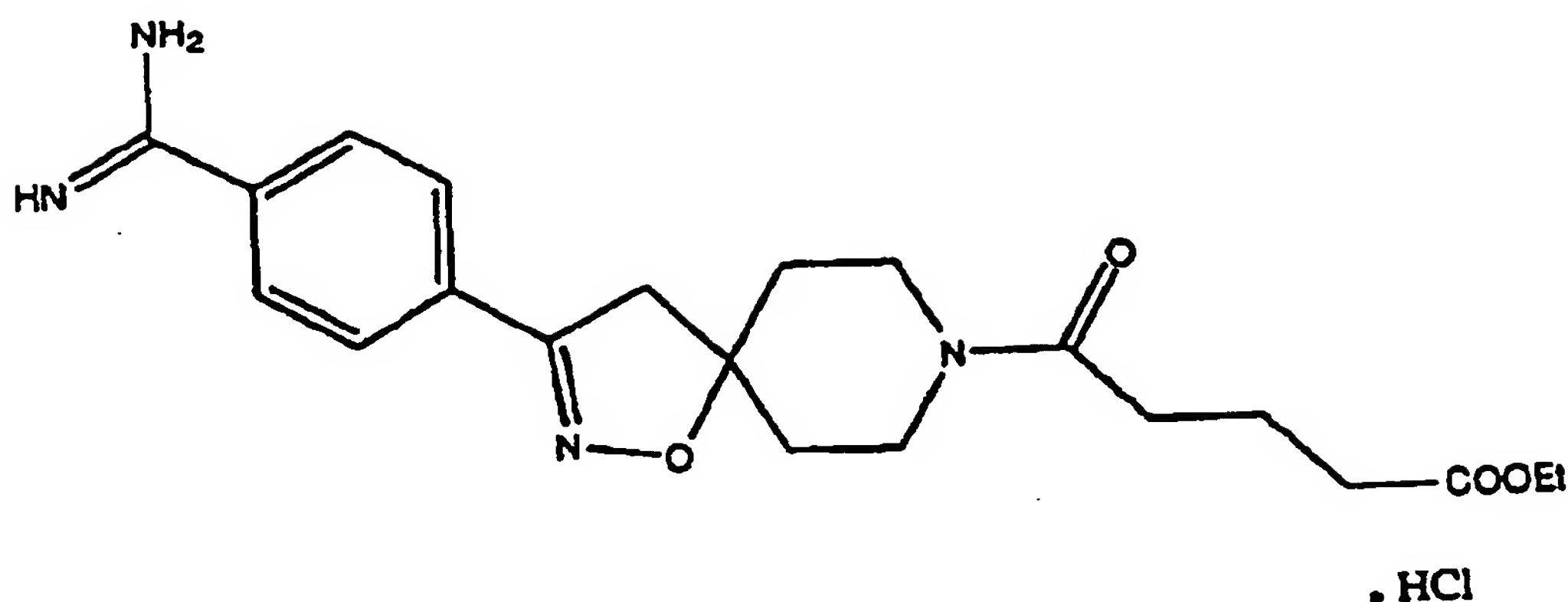
実施例 6 で述べたように、4 ml のエタノールおよび 0.9 ml の 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の混合物で実施例 14 のエステル 0.26 g (0.66 mmol) を水解させた。表題の酸をエタノール/水 (2 : 1) の 1.5 ml から結晶化させた。

収量 : 0.1 g (46%) 白色粉末, m. p. > 243°C (dec.)

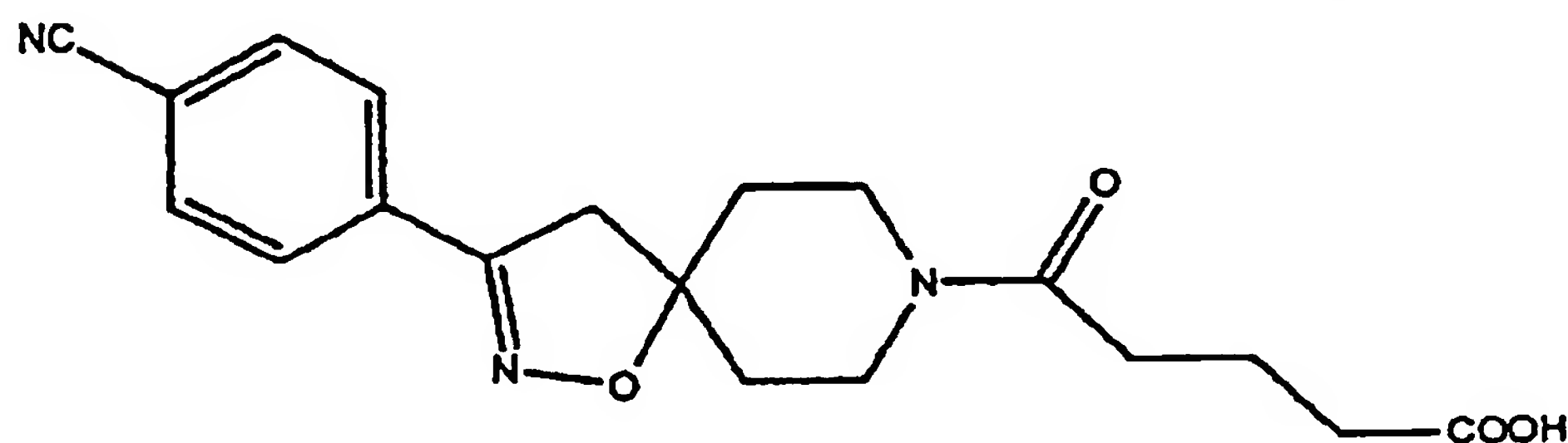
ELISA : 実施せず PRP (ADP) : IC₅₀ = 0.11 μM

実施例 16

エチル 5-(3-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-1-オキサー-2,8-ジアザスピロ[4.5]デク-2-エン-8-イル)-5-オキソペンタノエート塩酸塩の調製



工程A：5-（3-（4-シアノフェニル）-1-オキサー2，8-ジアザースピロ〔4．5〕デクー2-エン-8-イル）-5-オキソペンタン酸の調製



40 ml の乾燥 THF 中の実施例 5 工程 B の中間体 1.5 g (6.22 mmol) の懸濁液に 0.71 g (6.22 mmol) の無水グルタル酸および 76 mg の 4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を添加した。これを室温で 1 時間攪拌し、続いて 2 時間還流で加熱した。減圧下で溶媒を除去し、4 % のエタノールを含むジクロロメタンを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題化合物を得た。これを酢酸エチル／エーテルで再結晶化させ、濾過によって結晶を採集し真空中で乾燥させた。

収量：0.97 g (44 %) 白色粉末、m. p. 183 ~ 185 °C

工程B：エチル 5-（3-（4-（アミノイミノメチル）フェニル）-1-オキサー2，8-ジアザースピロ〔4．5〕デクー2-エン-8-イル）-5-オキソペンタノエート塩酸塩の調製

実施例 5 工程 D の手順にしたがって、前述の工程のニトリル 0.91 g (2.56 mmol) の 60 ml 乾燥エタノール中の懸濁液を塩化水素ガスで飽和させ、続いて飽和エタノールアンモニア溶液 58 ml で処理した。この混合物を減圧下で

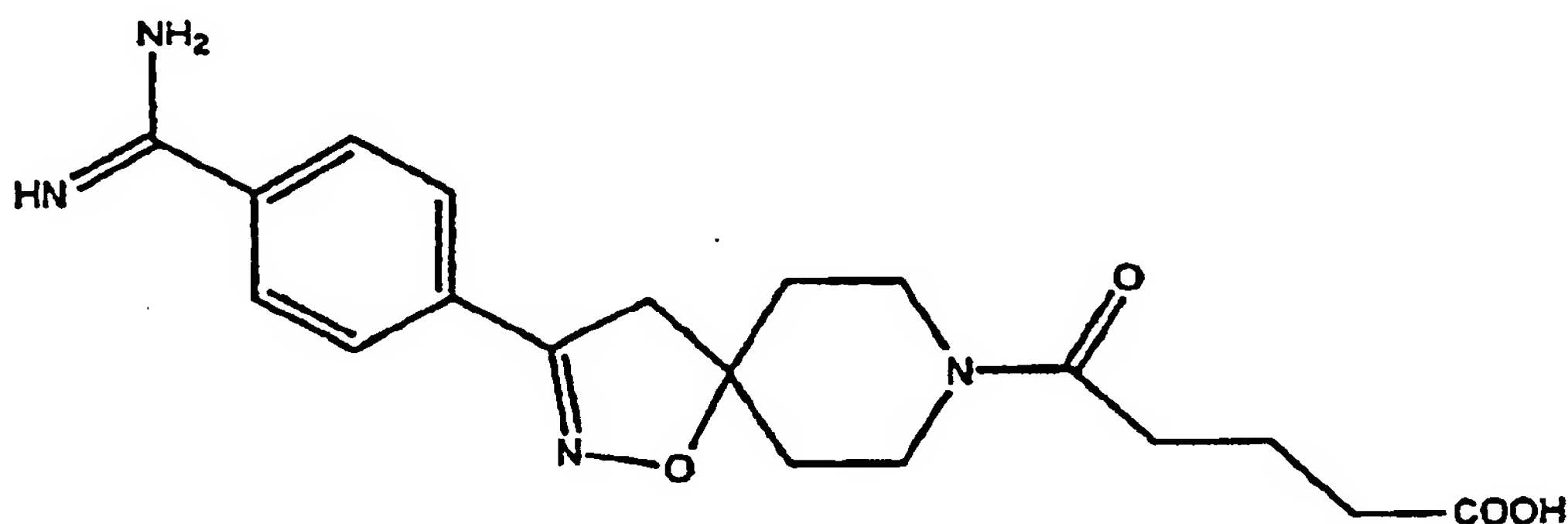
濃縮した。ジクロロメタン／エタノール（４：１）で処理した後濾過して沈殿物を除去し、同じ溶媒を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって純粋な表題化合物アミジンを得た。

収量：０．４９ｇ（４４％） 淡黄色の油（これは静置で凝固した）

ELISA：実施せず PRP（ADP）： $IC_{50}=0.2\mu M$

実施例 17

５－（３－（４－（アミノイミノメチル）フェニル）－１－オキサー２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デク－２－エン－８－イル）－５－オキソペンタン酸の調製



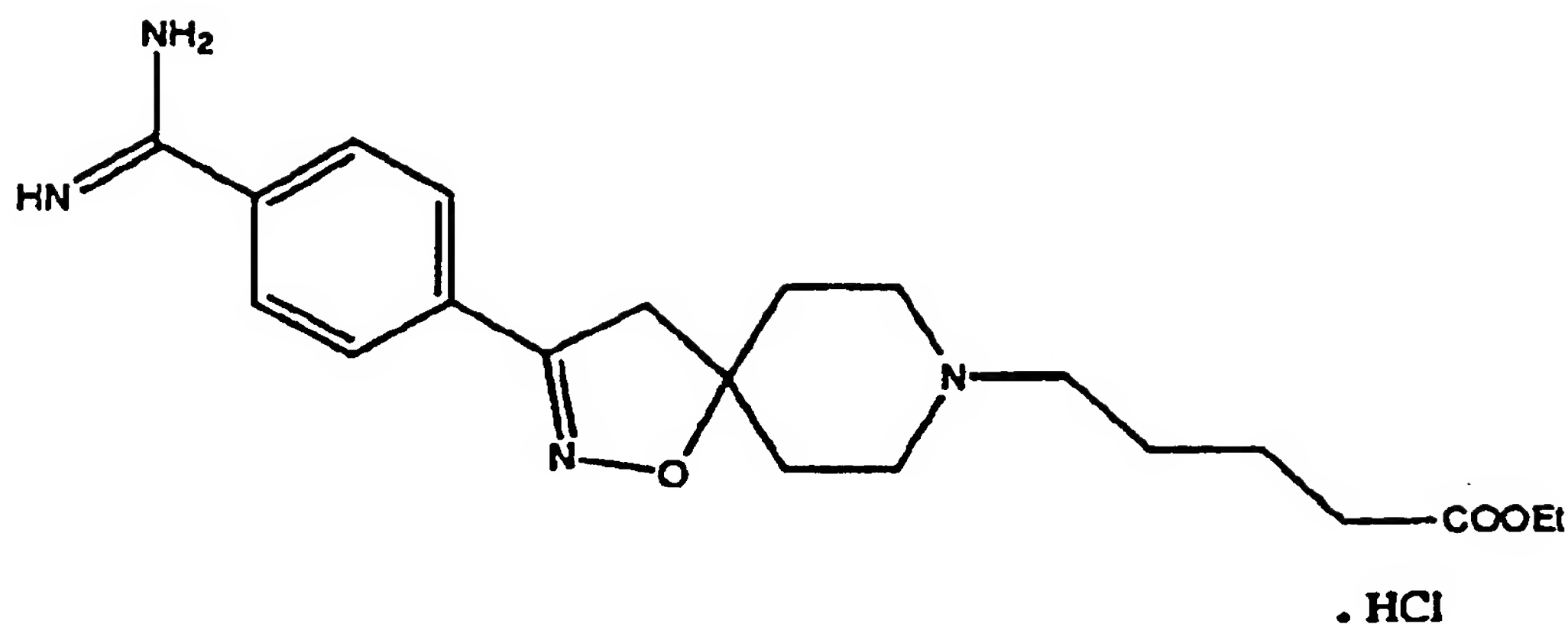
実施例 16 のエチルエステル 0.34 g (0.78 mmol) を 5 ml のエタノールに溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加えた後、この混合物を一晩攪拌した。希酢酸で pH 5 にして 30 分攪拌し、吸引で表題の酸を濾過し、水およびエタノールで連続して洗浄し真空中で 50℃ で乾燥させた。

収量：０．２８ｇ（９７％） 無色結晶、m. p. >280℃ (dec.)

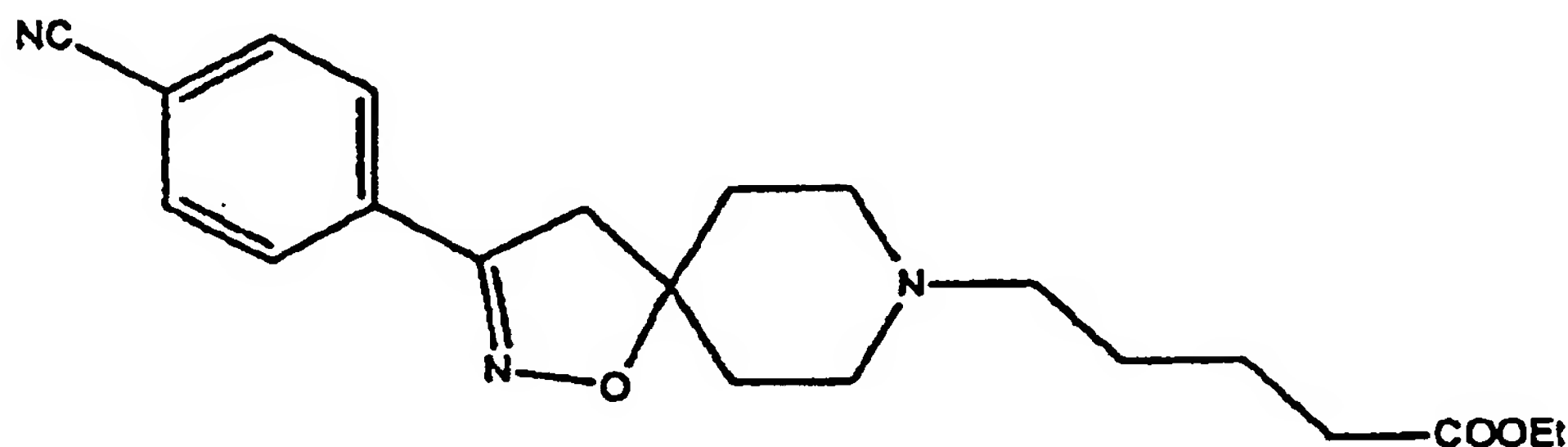
ELISA：実施せず PRP（ADP）： $IC_{50}=0.084\mu M$

実施例 18

エチル ５－（３－（４－（アミノイミノメチル）フェニル）－１－オキサー２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デク－２－エン－８－イル）ペンタノエート塩酸塩の調製



工程A：エチル5－（3－（4－シアノフェニル）－1－オキサ－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカ－2－エン－8－イル）ペンタノエートの調製



実施例5工程Bの中間体1．1 g（4．56 mmol）の20 ml 乾燥エタノール中の懸濁液に、1．26 g（9．12 mmol）の炭酸カリウムを加えた。室温で15分攪拌した後、1．03 g（4．93 mmol）のエチル5－ブロムペンタノエートおよび触媒量の沃化カリウムを加えた。これを室温で一晩攪拌し、新たに0．52 g（2．49 mmol）のエチル5－ブロムペンタノエートを加え、還流で3時間加熱して反応を完了させた。混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで3回抽出した。1つに合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で濃縮した。ジクロロメタン／エタノール95：5、続いて92：8を用いてシリカ

ゲル上でクロマトグラフィーを実施して表題の化合物を得た。

収量：0．57 g（34％） 黄色の油（これは静置で凝固した）

工程B：エチル5－（3－（4－（アミノイミノメチル）フェニル）－1－オキサ－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカ－2－エン－8－イル）ペンタノエート塩酸塩の調製

実施例 9 工程 B で述べたように、前述の工程のニトリル 0.55 g (1.49 mmol) の 35 ml 乾燥エタノール中の溶液を塩化水素ガスで飽和させ、さらに 45 ml の飽和エタノールアンモニア溶液で表題のアミジンに変換した。これをジクロロメタン/エタノール 4 : 1、続いて 3 : 1 を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって精製した。これは、数滴のエタノールアンモニアを添加した後凝固した。

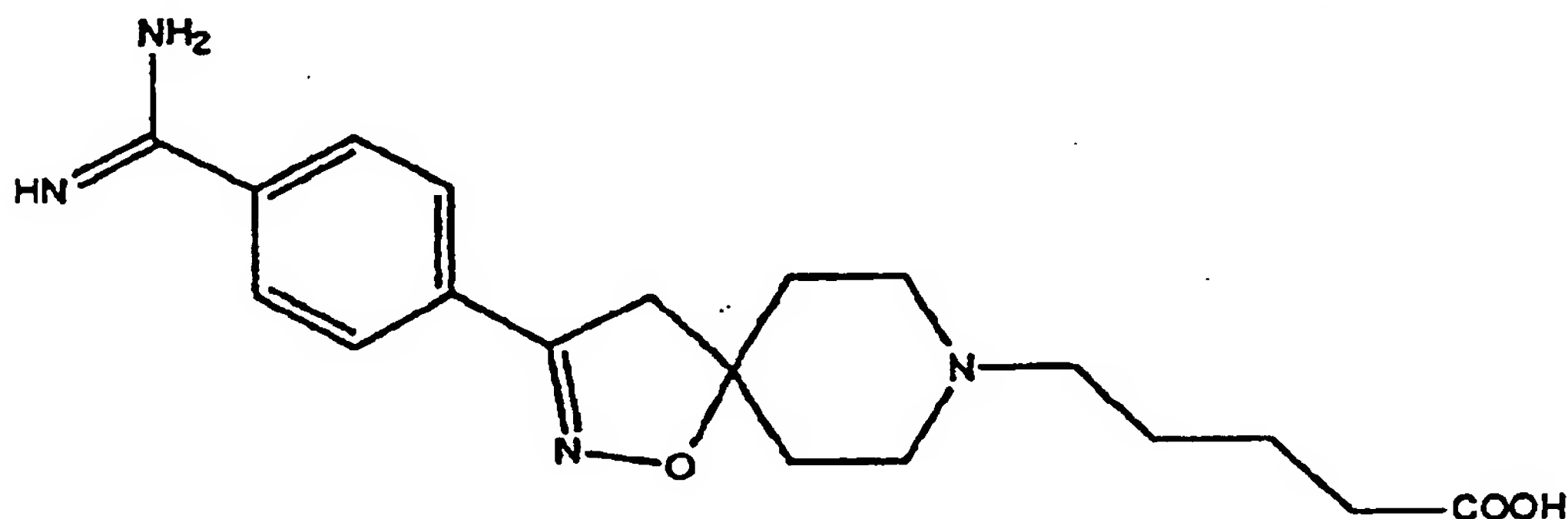
収量 : 0.51 g (81%) 淡黄色の非晶質固体、

m. p. 146 ~ 148 °C

ELISA : 実施せず PRP (ADP) : 実施せず

実施例 19

5 - (3 - (4 - (アミノイミノメチル) フェニル) - 1 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカ - 2 - エン - 8 - イル) ペンタン酸の調製



6 ml のエタノール中の実施例 18 のエステル 0.4 g (0.946 mmol) の溶液に 1.2 ml の 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、新たに 0.2 ml の水酸化ナトリウムを加えた後さらに 30 分攪拌を継続した。希酢酸で pH 5 にし、表題化合物の沈澱を吸引で濾過した。少量の水と

ともに 30 分攪拌してから再び濾過し、水に続いてエタノールで洗浄し、真空中で 60 °C で乾燥させた。

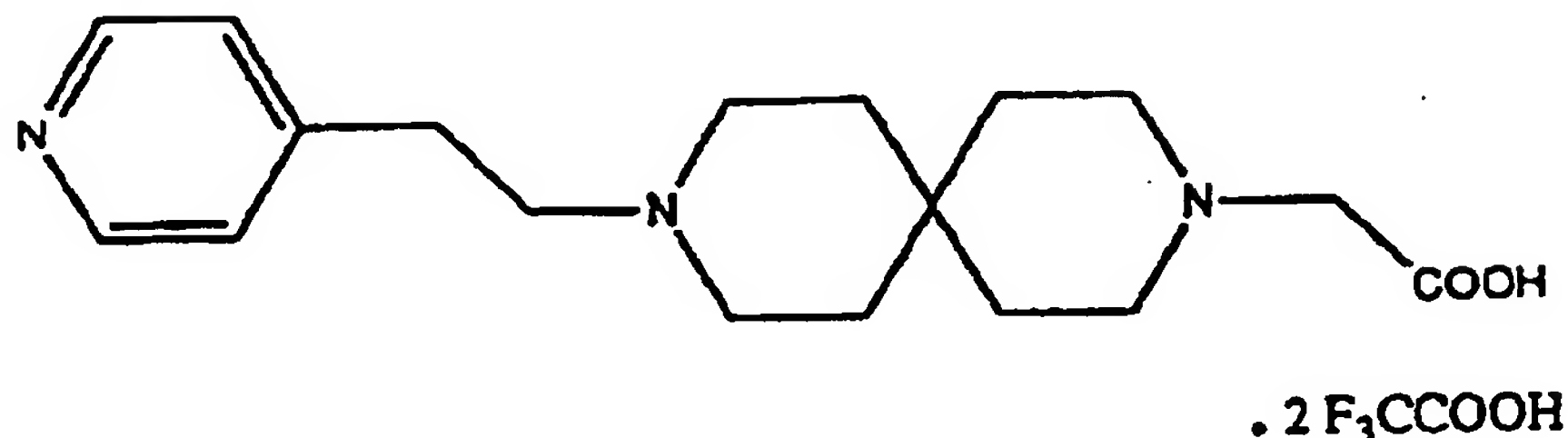
収量 : 0.125 g (37%) 無色非晶質固体

m. p. 236 ~ 238 °C (dec.)

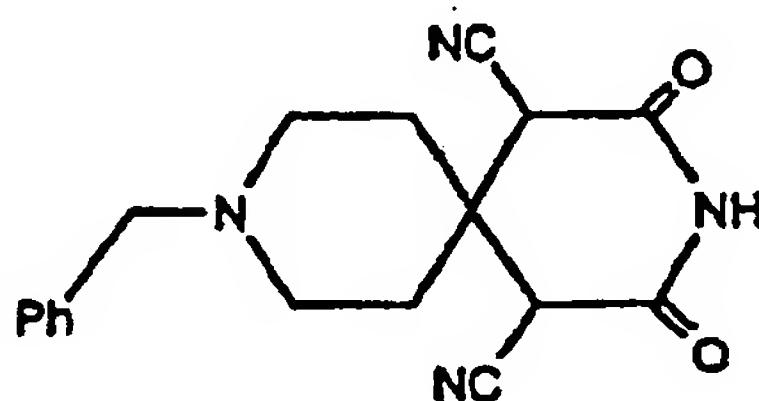
ELISA : 実施せず PRP (ADP) : IC₅₀ = 0.45 μM

実施例 20

(9-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル)酢酸ビストリフルオロアセテートの調製



工程A：1,5-ジシアノ-2,4-ジオキソ-9-フェニルメチル-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンの調製

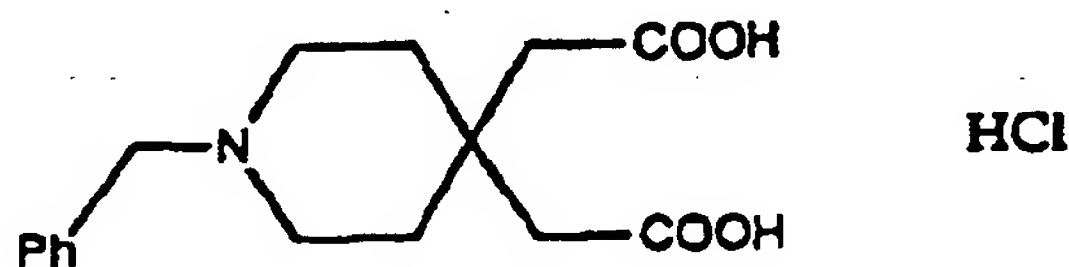


159.7 g (0.844 mol) のN-ベンジルピペリドンおよび191.0 g (1.689 mol) のシアノ酢酸エチルの混合物をアンモニアの12%エタノール溶液に溶解し、冷蔵庫で8日間保持した。その間に表題化合物が溶液から沈澱した。濾過によってこれを採集し、エタノールに続いてエーテルで洗浄し、910 mlの水に懸濁させた。2N塩酸でpH6にし、1時間攪拌して再び濾過して水で洗浄し、さらに真空中で乾燥させた。

収量：177.2 g (65%) 淡黄色の結晶、

m. p. 179~181℃

工程B：(4-(ヒドロキシカルボニルメチル)-1-フェニルメチルピペリジン-4-イル)酢酸塩酸塩の調製

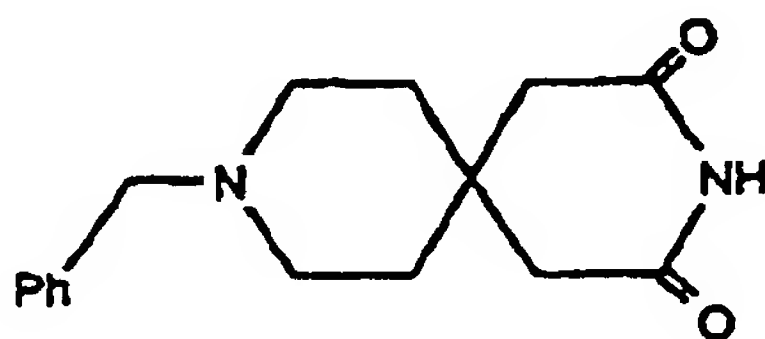


前述の工程の中間体88.9 g (275.8 mmol) を18%塩酸550 ml中

で24時間加熱した。100mlの濃塩酸を添加した後、同じ時間加熱を続けた。濾過によって固体を除去し、減圧下で濾液の容積を60%に濃縮したとき表題の二酸物が沈澱した。これを吸引で濾過し、エタノールで洗浄して真空中で乾燥させた。

収量：46.0g (51%) 白色粉末、 m. p. 223~225℃

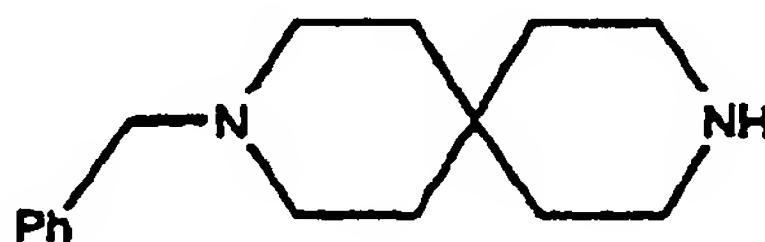
工程C：9-フェニルメチル-3,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-2,4-ジオンの調製



工程Bの二酸物11.6g (35.4mmol) および尿素3.0g (50.0mmol) を乳鉢で完全に混合し、これを160℃で6時間加熱した。30分後には気体の蒸発は認められなかった。これを室温に冷却し、エタノールとともに攪拌した。濾過によって固体を採集し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液に懸濁し、気体の蒸発が終了するまで攪拌した。表題の化合物を吸引で濾過し、水で洗浄して真空中で乾燥させた。

収量：6.05g (63%) 無色針状結晶、 m. p. 209~210℃

工程D：3-フェニルメチル-3,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン



200mlの乾燥THF中のLiAlH₄8.4g (221.3mmol)の懸濁液に、同じ容積のTHF中の前述の中間体16.9g (62.1mmol)の懸濁液

を少量ずつアルゴン雰囲気下に加え、その間温度を0℃から10℃に保持した。これを室温で1時間攪拌し、さらに4時間還流で加熱した。この混合物を冷却し水で反応を止めた。シリカゲルパッドで濾過して固体を除去し、エタノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をエタノールとともに攪拌して再び濾過

した。真空中で溶媒を蒸発させて濾液から純粋な表題の中間体を得た。

収量：11.7 g (77%) 淡黄色の非晶質固体、

m. p. 105~106°C (dec.)

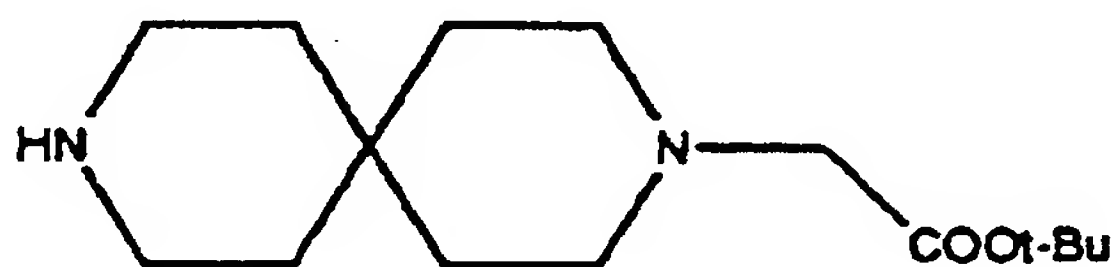
工程E：第三ブチル（9-フェニルメチル-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデケー-3-イル）アセテートの調製



200 ml の乾燥エタノール中の前工程の化合物 10.0 g (40.9 mmol) の溶液に、8.55 g (43.83 mmol) の第三ブチルプロモアセテートと 6.2 g (44.9 mmol) の乾燥炭酸カルシウムを添加し、還流しながら 3 時間加熱した。室温まで冷却した後、濾過して固体を除去し、エタノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物に第三ブチルメチルエーテルを添加して攪拌し、再び濾過して同溶液で洗浄した。濾液を水で 4 回洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、純粋な表題の化合物を得た。

収量：9.37 g (64%) 黄色油

工程F：第三ブチル（3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデケー-3-イル）アセテートの調製



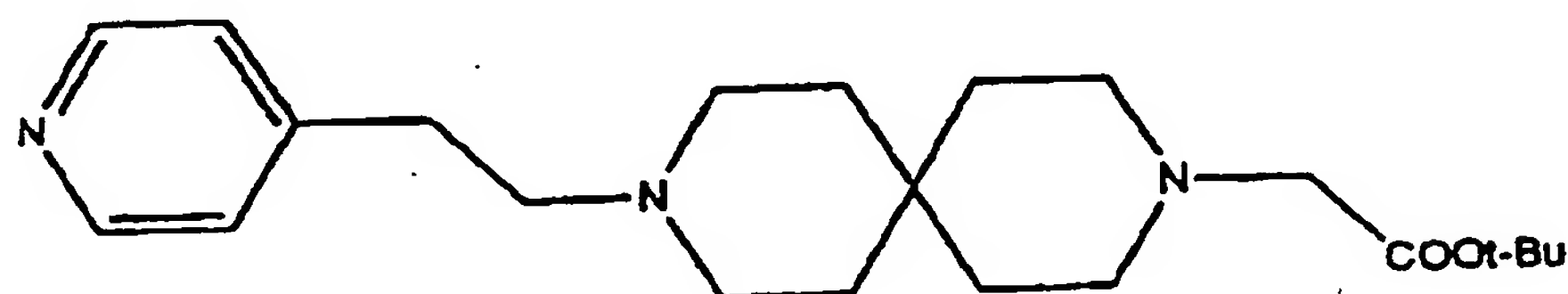
400 ml の乾燥エタノール中の工程Eの化合物 9.3 g (25.9 mmol) の溶液に、1.5 ml の酢酸および 0.7 g の水酸化Pd (II) を加えた。この混合物をオートクレーブに詰め、50 atm で 50°C で 18 時間水素添加した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液とともに攪拌した。

これを 100 ml の第三ブチルメチルエーテルで 5 回抽出し、続いて 100 ml

のジクロロメタンを用い3回抽出した。抽出物を別々に硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。最初の抽出物は化合物の混合物を含み、一方、純粋な表題中間体は後の抽出物から得られた。

収量：5.52 g (79%) 油 (静置で凝固した)

工程G：第三ブチル (9-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル) アセテートの調製



20 ml の乾燥アセトニトリル中の工程Fの化合物2.5 g (9.3 mmol) 及び4-ビニルピリジン0.98 g (9.3 mmol) の溶液を一晩還流で加熱した。減圧下で溶媒を除去し、ジクロロメタン、続いてジクロロメタン/エタノール9:1を用いて酸化アルミニウム上でクロマトグラフィーによって表題化合物を残留物から得た。

収量：2.49 g (72%) 褐色の樹脂

工程H：(9-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル) 酢酸ビストリフルオロアセテートの調製

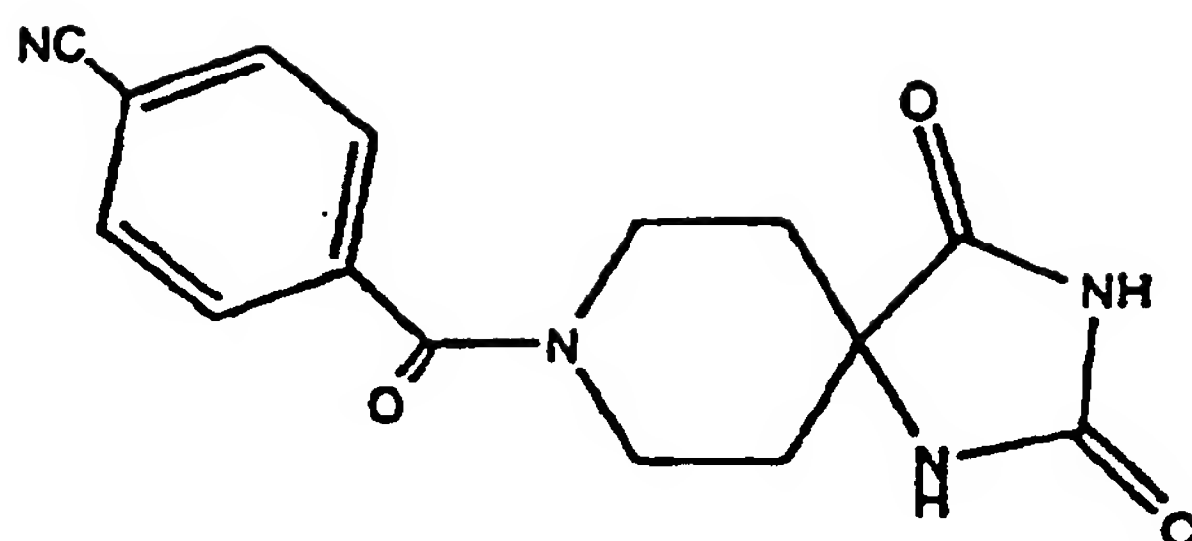
工程Gのエステル0.1 g (0.268 mmol) を2 ml のトリフルオロ酢酸中で室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留する表題化合物をエーテルとともに攪拌し、濾過によって採集し真空中で乾燥させた。

収量：0.12 g (82%) ベージュ色の吸湿性結晶性固体

ELISA：実施せず PRP (ADP) : $IC_{50} > 100 \mu M$

実施例21

4-(8-(4-(アミノイミノメチル)ベンゾイル)-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-3-イル)ブタン酸トリフルオロアセテートの調製

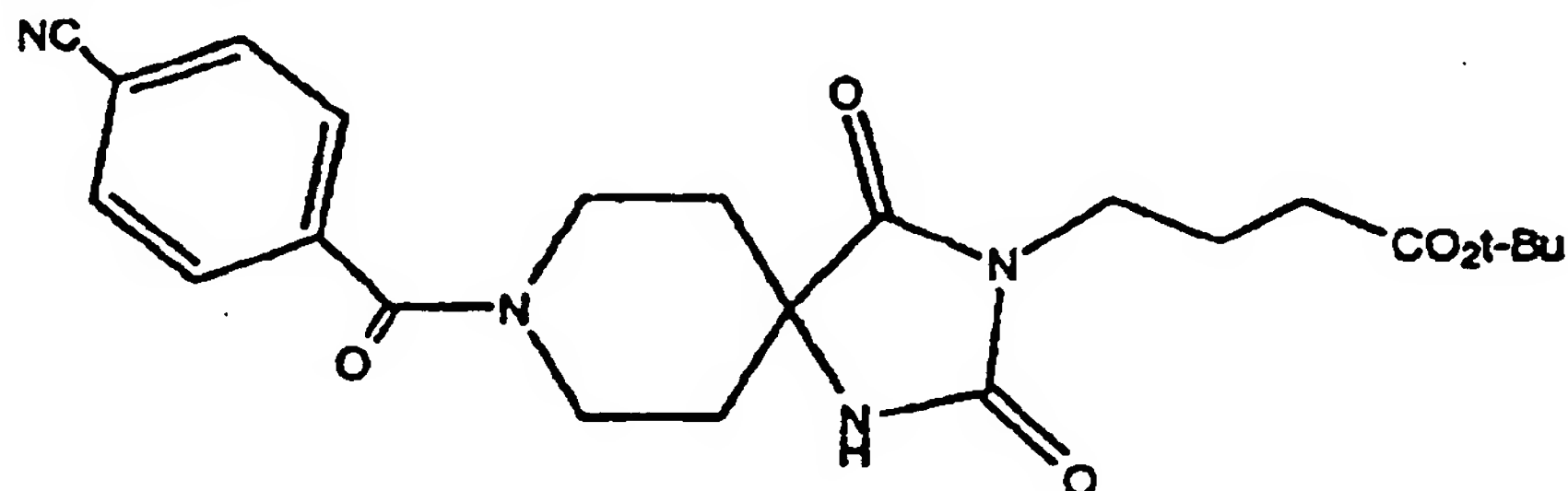


7. 6 g (45.9 mmol) の塩化 4-シアノベンゾイルを、400 ml 乾燥 THF および 67 ml 乾燥ピリジンの混合物中の前述の工程の化合物 7. 8 g (46.1 mmol) の冷溶液に加えた。室温で一晩攪拌した後、氷冷水にこの混合物を注ぎ入れた。これを酢酸エチルで 2 回抽出し、1 つに合わせた有機層を希硫酸銅 (I I) 水溶液およびブラインで連続して洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物を沈澱させた。濾過によってこれを採集して真空中で乾燥させた。

収量：4.9 g (36%) 黄色結晶性固体

m. p. 144~146℃

工程 C：第三ブチル 4-(8-(4-シアノベンゾイル)-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-3-イル)ブタノエートの調製

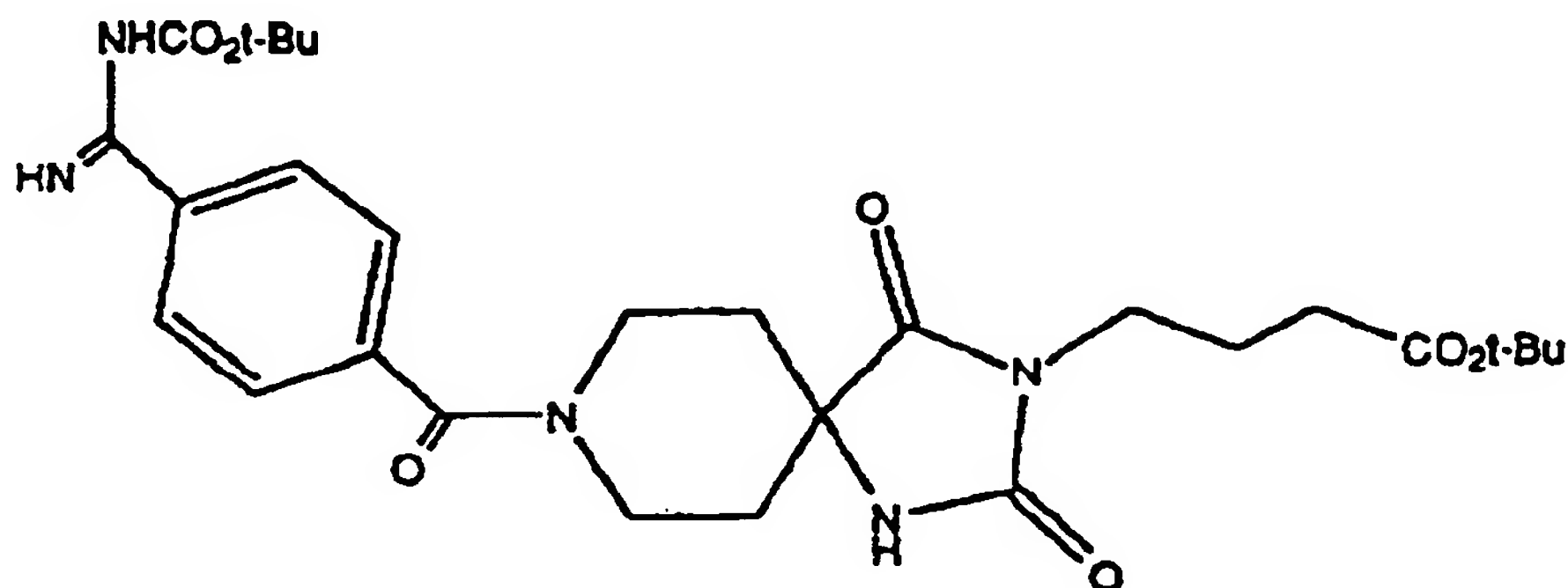


50 ml の乾燥 DMF 中の工程 B の化合物 2.4 g (8.0 mmol)、第三ブチル 4-クロロブタノエート 1.8 g (10.1 mmol) (Chem. Ber. 98:2312(1965)にしたがって調製)、乾燥炭酸カリウム 2.8 g (20.3 mmol) および触媒量の沃化カリウムの混合物を 100℃で 6 時間、変換が完了するまで加熱した。これを氷冷水に注ぎ入れ、固体の粗表題化合物を濾過によって採集した。これを熱酢酸エチルに再溶解し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過により除去した。ヘキサンを添加して表題のヒダントインを濾液から結晶化させた。

収量：2.4 g (68%) 無色結晶

m. p. 225~226°C (dec.)

工程D：第三ブチル4-(8-(4-(第三ブトキシカルボニルアミノ)イミノメチル)ベンゾイル)-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-3-イル)ブタノエートの調製



13 mlの乾燥ピリジンおよび1.8 mlのトリエチルアミンの混合物中の工程Cの化合物0.9 g (2.0 mmol)の溶液に硫化水素を2時間飽和させた。室温で一晩攪拌した後、これを水に注ぎ入れ、酢酸エチルで3回抽出した。1つに合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、続いて100 mlのトルエンに溶解した。溶媒を真空中で再度蒸発させて残留する痕跡量のピリジンを除去した。残留物を5 mlのアセトンに溶解し、5 mlのヨードメタンで処理し、75分間還流で加熱した。これを濃縮して乾燥させ、5 mlのメタノールに溶解し、0.3 g (3.9 mmol)の酢酸アンモニウムで処理して60°Cで2時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、固体残留物をエーテルとともに攪拌して洗浄し、20 mlのTHF/水(1:1)の混合物に溶解し、続いて1.8 g (13.0 mmol)の炭酸カリウムおよび2.0 g (9.2 mmol)のBoc₂Oを添加した。室温で一晩攪拌した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出して有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ減圧下で濃縮した。ジクロロメタン/エタノール(9:1)を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって残留物から表題化合物を得た。

収量：0.41 g (36%) 白色粉末

m. p. 133~135°C (dec.)

工程E：4－（8－（4－（アミノイミノメチル）ベンゾイル）－2，4－ジオキソ－1，3，8－トリアザスピロ〔4．5〕デク－3－イル）ブタン酸の調製

前述の工程の保護アミジンの0．19 g（0．34 mmol）を1 mlのトリフルオロ酢酸中で45分間室温で撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して乾燥し、

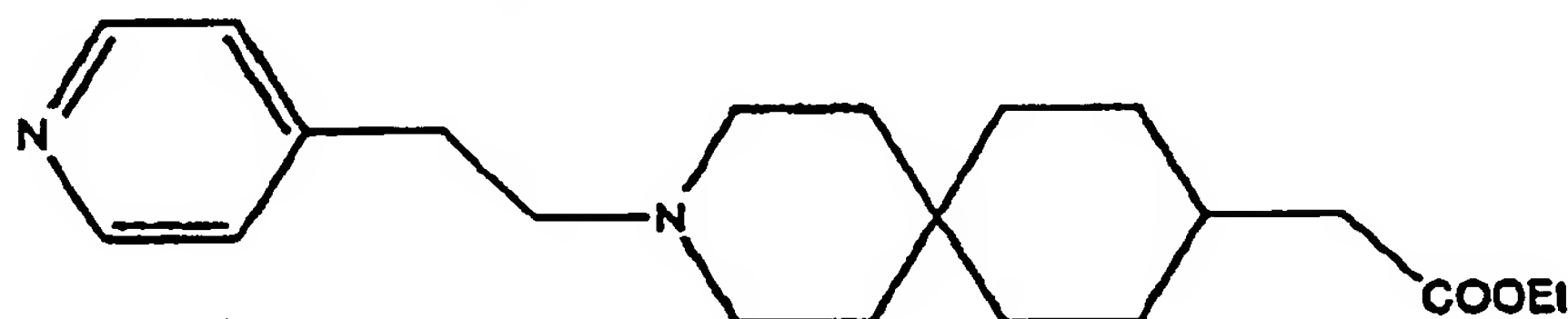
残留する表題化合物をエーテルおよびエタノールの混合物中で撹拌して結晶化させた。これを吸引で濾過し真空中で乾燥させた。

収量：0．14 g（80％）、白色粉末、m. p. 226℃（dec.）

ELISA：実施せず PRP（ADP）： $IC_{50} > 10 \mu M$

実施例22

エチル（3－（2－（ピリジン－4－イル）－3－アザスピロ〔5．5〕ウンデク－9－イル）アセテートの調製



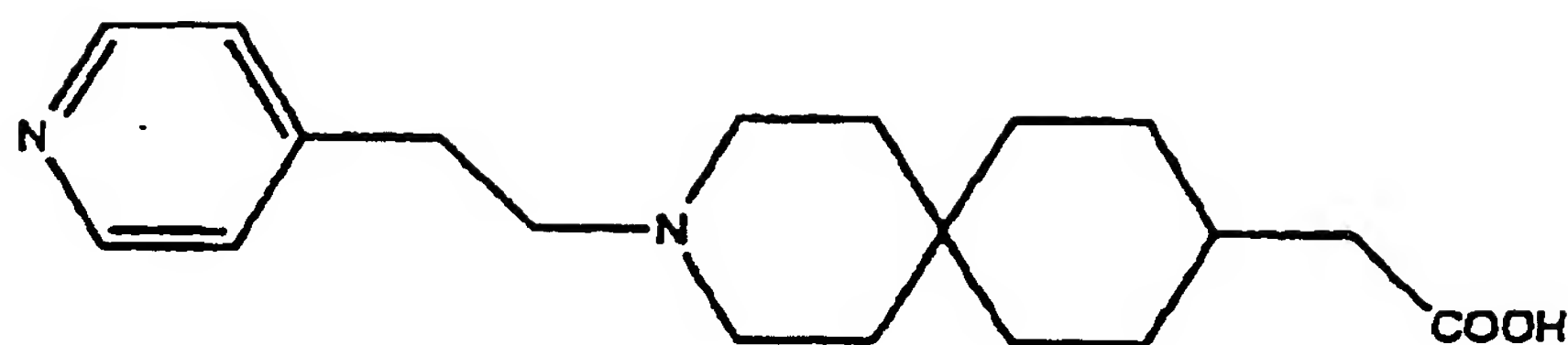
6 mlのアセトニトリル中の実施例1工程Cの中間体0．48 g（2．0 mmol）および4－ビニルピリジン0．21 g（2．0 mmol）の溶液を一晩80℃で加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残存する固体の表題化合物を第三ブチルメチルエーテルで数回撹拌して精製し、吸引で濾過し真空中で乾燥させた。

収量：0．17 g（25％）、褐色の結晶性固体、m. p. 142℃

ELISA：実施せず PRP（ADP）： $IC_{50} > 100 \mu M$

実施例23

（3－（2－（ピリジン－4－イル）エチル）－3－アザスピロ〔5．5〕ウンデク－9－イル）酢酸の調製



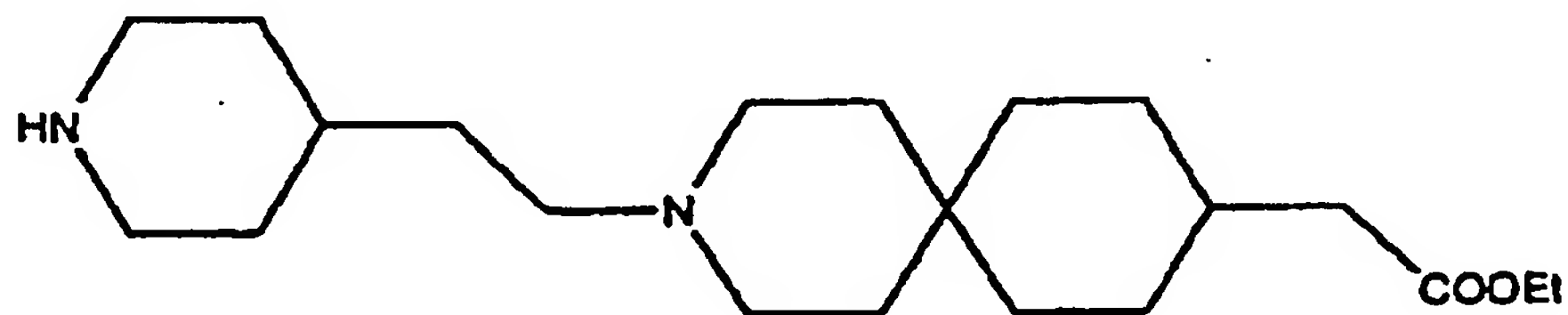
2 ml のエタノール中の実施例 2 のエステル 0.05 g (0.145 mmol) の溶液に 3 滴の 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。この混合物を 70℃で 3 時間加熱し、10 ml の水で希釈した。これをジクロロメタンで 2 回洗浄し、水層を塩酸で pH 7~8 に調節した。ジクロロメタンでさらに抽出した後、この水層を減圧下で濃縮し、残留物をエタノール/ジクロロメタン 9 : 1 の混合物 20 ml とともに攪拌した。濾過によって固体を除去し、濾液を真空中で濃縮して純粋な表題の酸を得た。

收量：0.2 g (44%)、淡黄色树脂

ELISA : 実施せず PRP (ADP) : $IC_{50} > 100 \mu M$

实施例 24

エチル（３－（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）－３－アザスピロ〔５．５〕ウンデク－９－イル）アセテートの調製



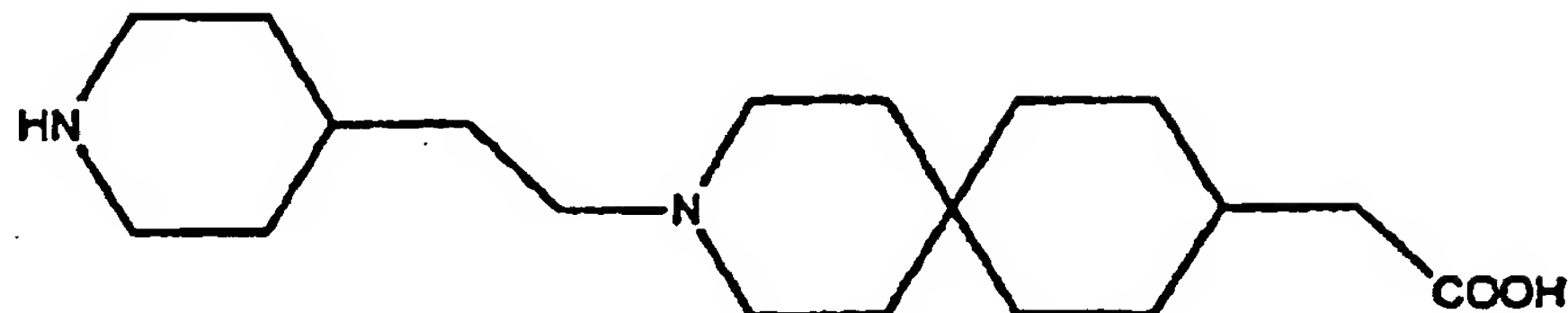
実施例 22 の化合物 0.17 g (0.5 mmol) を 25 ml の 90 % 酢酸に溶解し、続いて 30 mg の酸化白金 (IV) を添加した。この混合物をオートクレーブに詰め、20 atm の圧力で室温で 4 時間水素添加した。触媒を濾過によって除去し、減圧下で溶媒を蒸発させた。残留物を水で処理し、炭酸ナトリウムで中和し、続いてジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して純粋な表題化合物を得た。

収量：0.04 g (23%)、褐色の樹脂

ELISA : 実施せず PRP (ADP) : $IC_{50} > 100 \mu M$

実施例 2 5

(3-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)酢酸の調製



実施例 2 3 で述べたように、実施例 2 4 の化合物 0.35 g (1.0 mmol) を水酸化ナトリウム水溶液 7 滴を含む 15 ml のエタノール中で水解した。表題の酸がジクロロメタン中で攪拌したとき凝固した。これを濾過して真空中で乾燥させた。

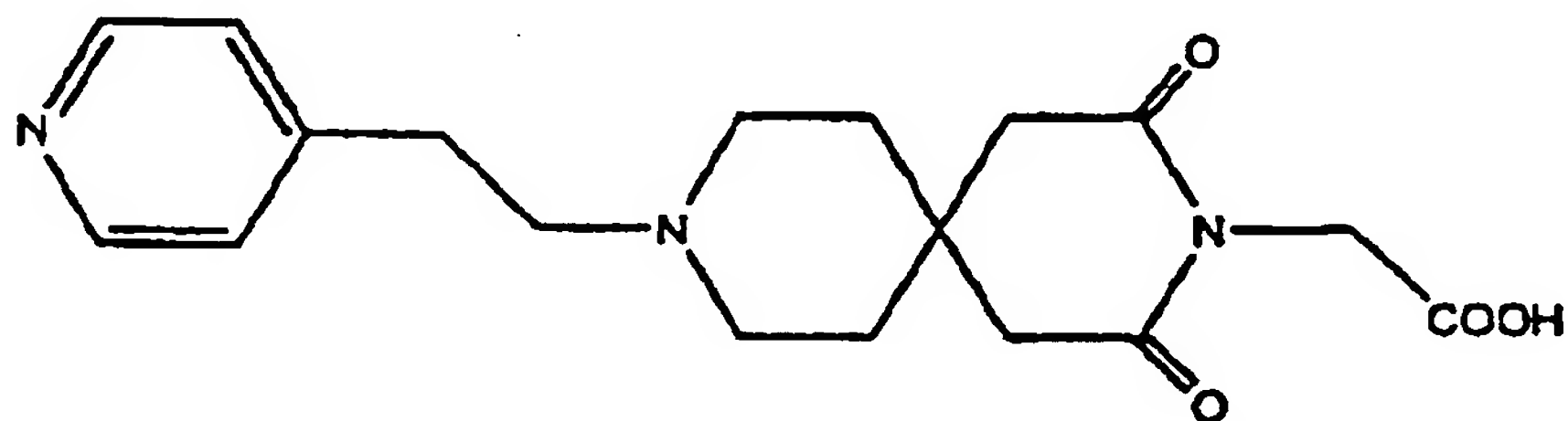
収量：0.03 g (9%)、ベージュ色の結晶性固体、

m. p. 263~265℃

ELISA：実施せず PRP (ADP) : $IC_{50} > 10 \mu M$

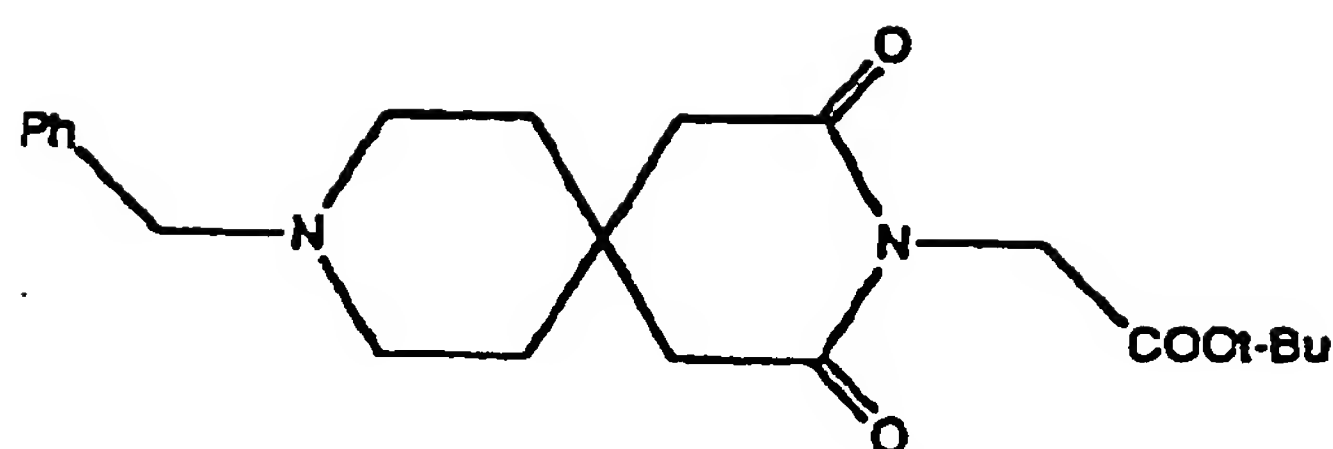
実施例 2 6

(9-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-2,4-ジオキソ-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-3-イル)酢酸トリフルオロアセテートの調製



F_3CCOOH

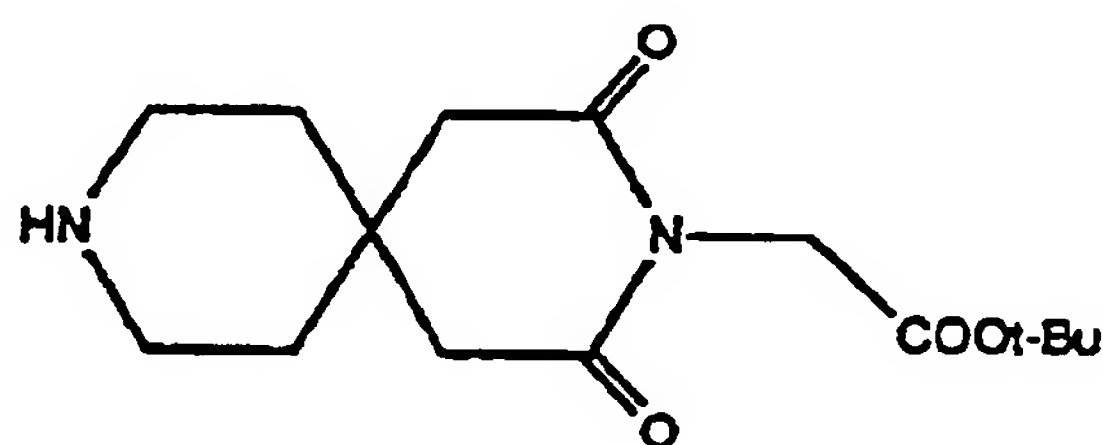
工程 A：第三ブチル (9-フェニルメチル-2,4-ジオキソ-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-3-イル) アセテートの調製



100 ml の乾燥DMF中の実施例20工程Cのイミド10.0 g (36.7 mmol) の懸濁液に水素化ナトリウム0.9 g (37.5 mmol) を少量ずつ加え、この混合物を30分50℃で撹拌した。(水素化ナトリウムはヘキサンで洗浄することによって鉍物油から精製した。) 7.0 g (35.9 mmol) の第三ブチルブROMアセテートを添加した後、これを室温で一晩撹拌し、300 ml の水に注ぎ入れ、第三ブチルエーテルで2回抽出した。1つに合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。ジクロロメタン、続いてジクロロメタン/エタノール96:4を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題のエステルを得た。

収量: 13.5 g (97%)、油(静置で凝固した)

工程B: 第三ブチル(2,4-ジオキソ-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)アセテートの調製

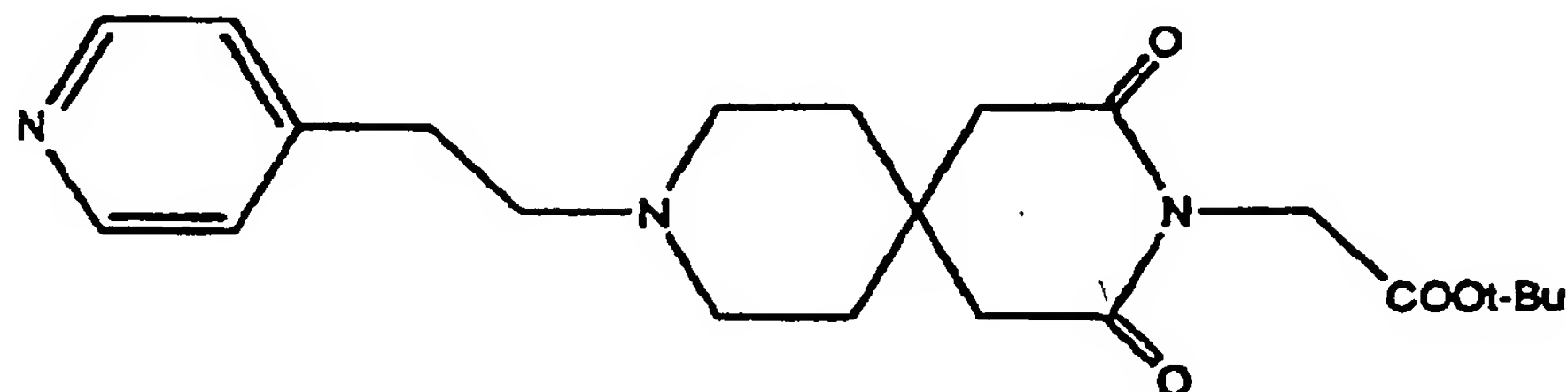


500 ml のエタノール中の工程Aの化合物13.4 g (34.7 mmol) の溶液に2 ml の酢酸および0.9 g の水酸化Pd(II)を加えた。この混合物をオートクレーブに詰め、50 atmで20時間50℃で水素添加した。真空中で溶媒を除去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液とともに撹拌した。これを数回第三ブチルメチルエーテルで抽出し、1つに合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンに続いてジクロロメタン/エ

タノール 7 : 3 を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題の化合物を得た。

収量 : 6. 8 g (66 %)、油 (静置で凝固)

工程 C : 第三ブチル (9 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) 2, 4 - ジオキソ - 3, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ - 3 - イル) アセテートの調製



20 ml の乾燥アセトニトリル中の前述の工程の化合物 3. 0 g (10. 1 mmol) および 4 - ビニルピリジン 1. 05 g (10. 0 mmol) の溶液を還流で 6 時間加熱し、一晩室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンに続いてジクロロメタン / エタノール 9 : 1 を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題のピリジンを得た。

収量 : 2. 25 g (56 %)、ベージュ色の樹脂性結晶

工程 D : (9 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) - 2, 4 - ジオキソ - 3, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ - 3 - イル) 酢酸トリフルオロアセテートの調製

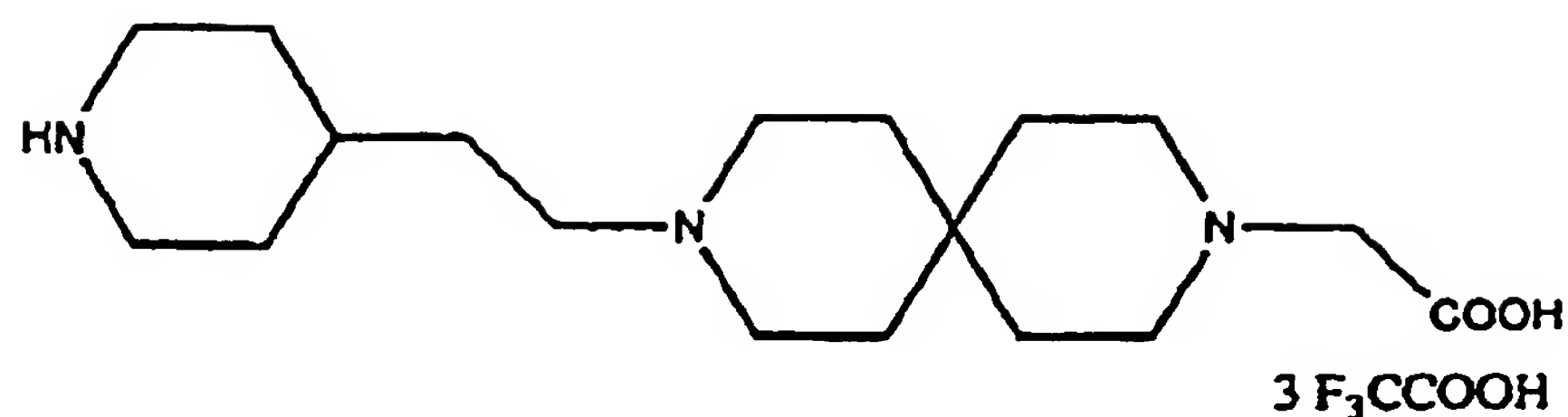
工程 C のエステル 0. 1 g (0. 25 mmol) を 2 ml のトリフルオロ酢酸中で室温で 30 分攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残存する表題化合物をエタノール及びジクロロメタンで連続的に処理して精製した。溶媒は減圧下で除去した。

収量 : 0. 11 g (96 %)、ベージュ色の樹脂性結晶

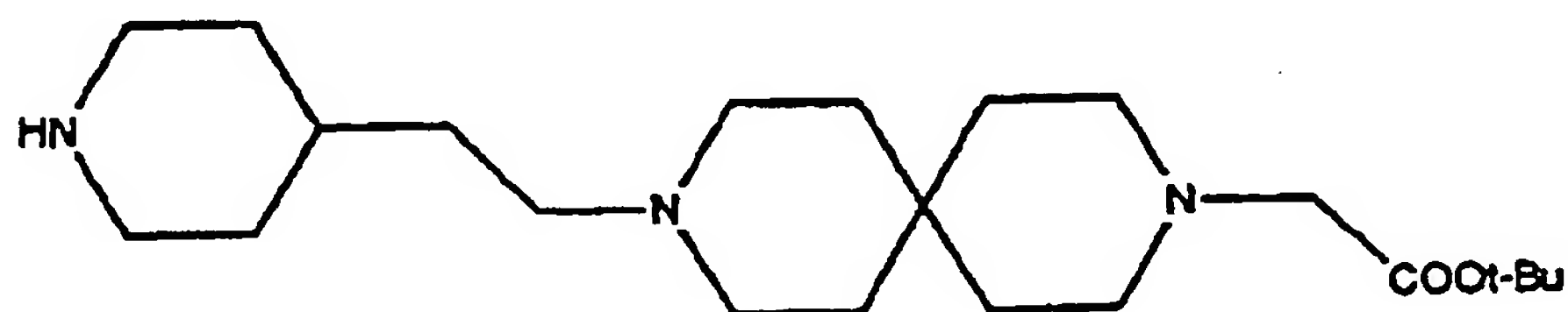
ELISA : 実施せず PRP (ADP) : $IC_{50} > 100 \mu M$

実施例 27

(9 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデカ - 3 - イル) 酢酸トリストリフルオロアセテートの調製



工程A：第三ブチル（9－（2－（ピペリジン－4－イル）エチル－3，9－ジアザスピロ〔5．5〕ウンデク－3－イル）アセテートの調製



実施例20工程Gのピリジン0.83g（2.22mmol）を50mlの乾燥エタノールに溶解し、続いて0.13mlの酢酸および0.1gの酸化白金（IV）を加えた。この混合物をオートクレーブに詰め、50℃、100atmで水素添加した。3日後に同じ量の酢酸および触媒を加えたが、8日後でも反応は完了しなかった。溶媒を減圧下で除去し、残留物を5%炭酸ナトリウム水溶液とともに

撹拌した。これを第三ブチルメチルエーテルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ真空中で濃縮した。ジクロロメタンに続いてジクロロメタン／エタノール7：3を用いて酸化アルミニウム上でクロマトグラフィーによって表題化合物のアセテート（これは2N水酸化ナトリウム水溶液でジクロロメタン溶液を洗浄することによって中和した）を得た。

収量：0.42g（50%）、ベージュ色の樹脂

工程B：（9－（2－（ピペリジン－4－イル）エチル）－3，9－ジアザスピロ〔5．5〕ウンデク－3－イル）酢酸トリストリフルオロアセテートの調製

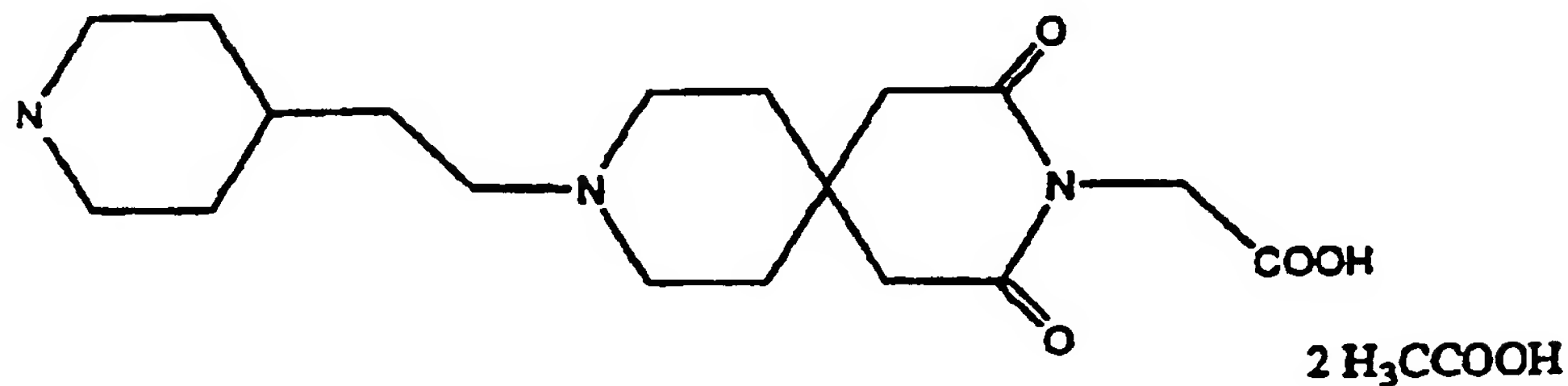
実施例26工程Dで述べたように、工程Aのエステル0.0g（0.263mmol）をトリフルオロ酢酸で切断した。

収量：0.14g（80%）、ベージュ色の非晶質固体

ELISA：実施せず PRP（ADP）：IC₅₀＝100μM

実施例 28

(9-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2,4-ジオキソ-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル)酢酸ジアセテートの調製



40 ml の 90% 酢酸中の実施例 26 工程 C の化合物 0.5 g (1.25 mmol) の溶液に、100 mg の PtO₂ を加えた。この混合物をオートクレーブに詰め、室温で 22 時間 20 atm で水素添加した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をエーテルとともに攪拌した。不溶性の表題化合物を分離し、真空中で乾燥させた。

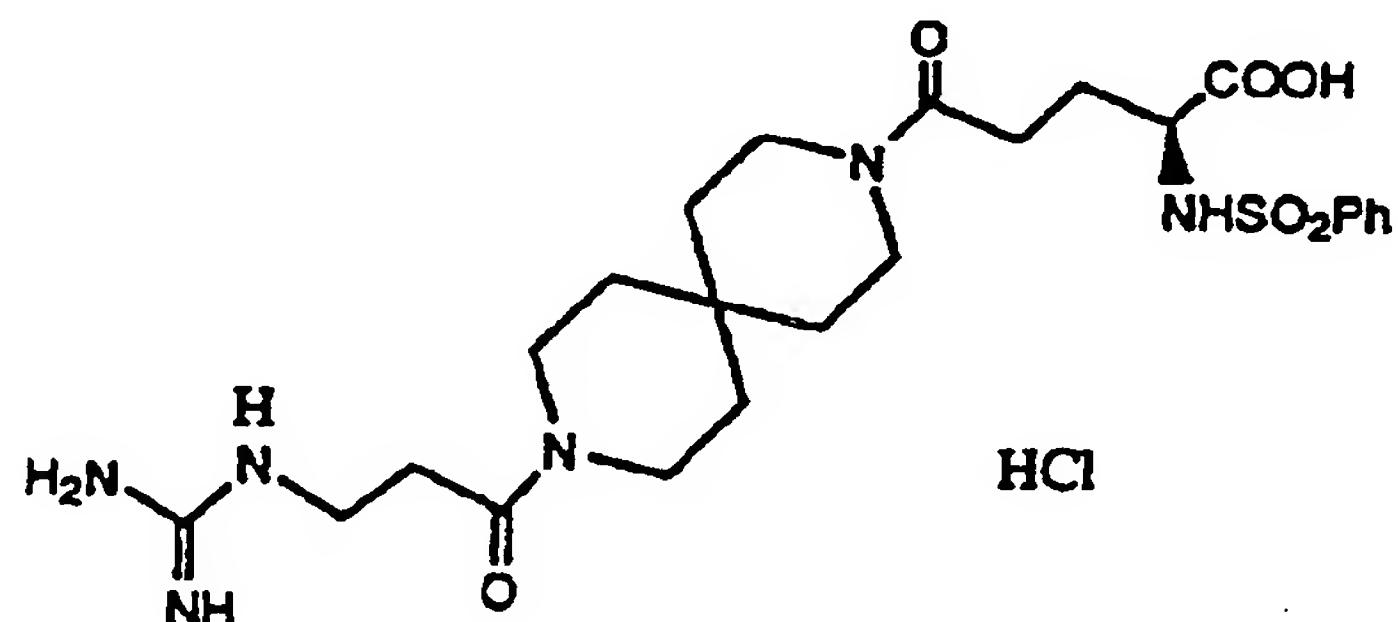
収量：0.56 g (95%)、淡黄色樹脂

ELISA：実施せず

PRP (ADP)：実施せず

実施例 29

(S)-5-(9-(3-((アミノイミノメチル)アミノ)-1-オキソプロピル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-3-イル)-2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-オキソペンタン酸塩酸塩の調製



工程 A：(S)-2-アミノグルタル酸 1-第三ブチルエステルの調製



500 ml の乾燥メタノール中の (S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) グルタル酸 1 - 第三ブチルエステル (Liebigs Ann. Chem. 646:127(1961) にしたがって調製) 25.0 g (74.1 mmol) の溶液に 2.5 g の 10% Pd/C を加え、水素雰囲気下でこの混合物を室温で一晩攪拌した。触媒をセライトで濾過して除き、濾液を減圧下で濃縮した。残留する固体の表題化合物を少量のエタノールとともに攪拌して精製し、吸引で濾過し真空中で乾燥させた。母液を濃縮して残留物を酢酸エチルとともに攪拌した後にもう 1 回採集 (1.7 g) した。

全収量: 11.55 g (77%)、白色粉末

m. p. 114~116℃

工程 B: (S) - 2 - (ベンゼンスルホニルアミノ) グルタル酸 1 - 第三ブチルエステルの調製

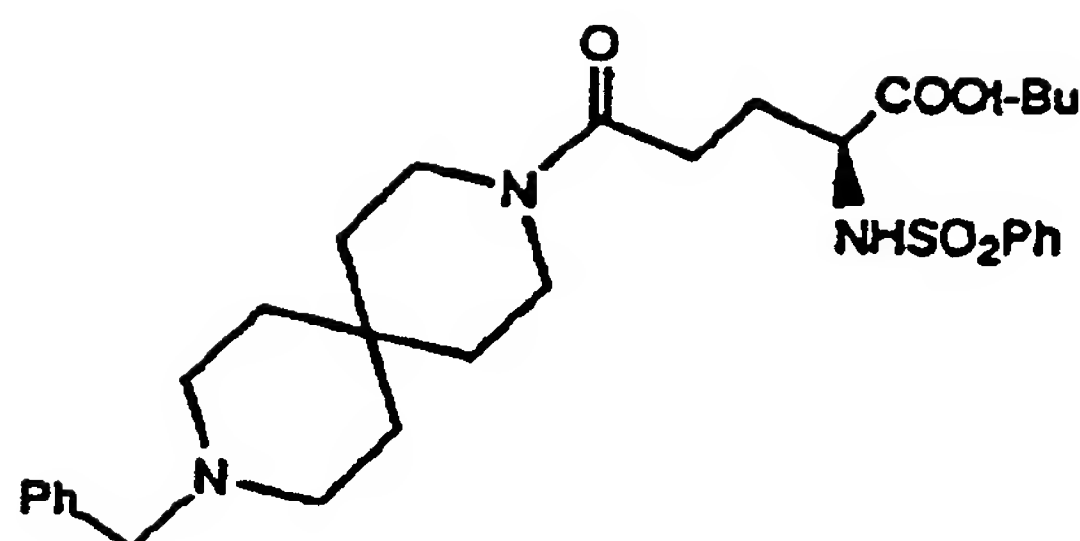


前述の工程のアミノ酸 11.5 g (56.6 mmol) を 710 ml の水および 5

7 ml の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液の混合物中に溶解し、この溶液を 0℃ に冷却した。6.6 g (62.3 mmol) の炭酸ナトリウムを加え、続いて 11.0 g (62.3 mmol) の塩化ベンゼンスルホニルを一滴ずつ加えた。0℃ で 1 時間後に攪拌を一晩室温で継続し、その間混合物の pH は pH 10 から pH 7 に降下した。酢酸エチルで 2 回抽出し、水層を 2 N 塩酸で pH 2 に調節した。酢酸エチルでこの溶液を 4 回抽出し、1 つに合わせた有機層をブラインと水で連続して洗浄し、減圧下で濃縮して純粋な表題のスルホンアミドを得た。

収量: 13.0 g (67%)、淡黄色のシロップ (静置で直ちに凝固した)

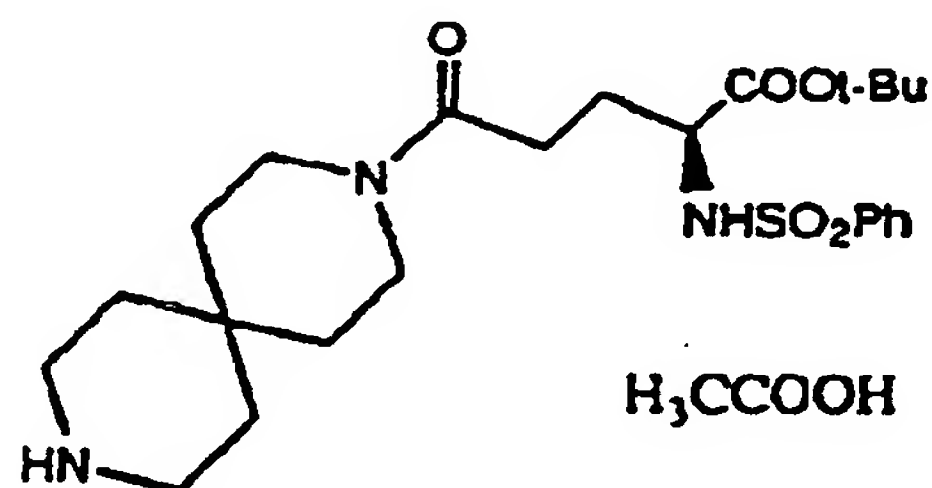
工程 C: (S) - 第三ブチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - オキソ - 5 - (9 - フェニルメチル - 3, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 3 - イル) ペンタノエートの調製



2. 8 ml のトリエチルアミンを含む 20 ml の乾燥 THF 中の工程 B の中間体 6.82 g (19.86 mmol) の溶液を -10°C に冷却した。2.15 g (19.8 mmol) のクロル蟻酸エチルを一滴ずつ加え、この混合物を 10 分間攪拌した。その間に自然発生的に沈澱が生じた。24 ml の乾燥 THF および 5.3 ml のトリエチルアミンの混合物中の実施例 20 工程 D の中間体 4.85 g (19.86 mmol) の溶液を迅速に少量ずつ加えた。これを室温に温め、一晩攪拌して水に注ぎ入れ、酢酸エチルで 3 回抽出した。1 つに合わせた有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥させて減圧下で濃縮した。ジクロロメタン/エタノール 93 : 7 を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって表題化合物を得た。

収量 : 3.9 g (34%)、無色結晶固体、m. p. $134\sim 136^{\circ}\text{C}$

工程 D : (S) - 第三ブチル 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - (3, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 3 - イル) - 5 - オキソペンタノエートアセテートの調製

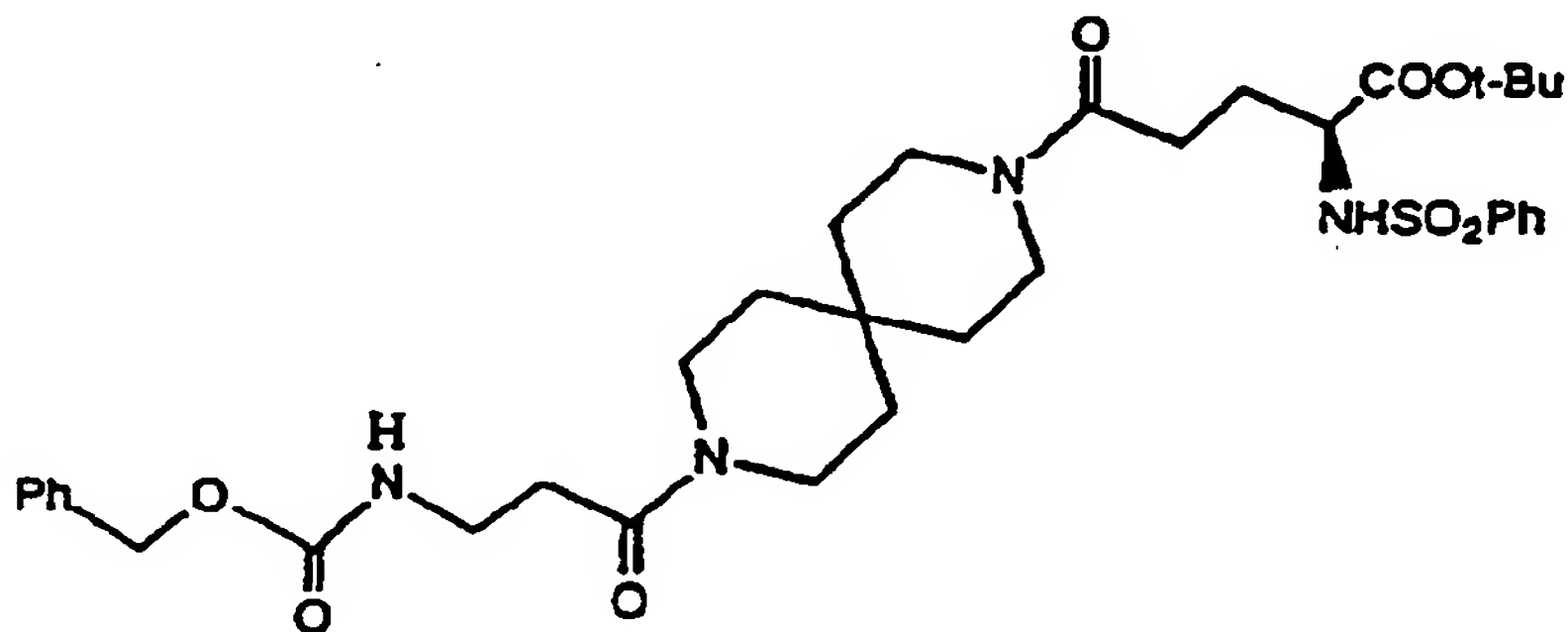


30 ml の乾燥メタノールおよび 6 滴の酢酸を 200 mg の 10% Pd/C に加えた。この混合物に水素を 20 分通し、前述の工程の中間体 2.0 g (3.5 mmol) を加えた。これを室温で 4 日間攪拌し、続いて新たに 100 mg の触媒および 6 滴の酢酸を加え、さらにもう 1 日攪拌を継続した。セライトで濾過して触

媒を除き、濾液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。これを酢酸エチルから結晶化させて精製した。

収量：1. 15 g (61%)、白色粉末、m. p. 153~156℃

工程E：(S)-第三ブチル2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-(9-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-オキソプロピル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)-5-オキソペンタノエートの調製

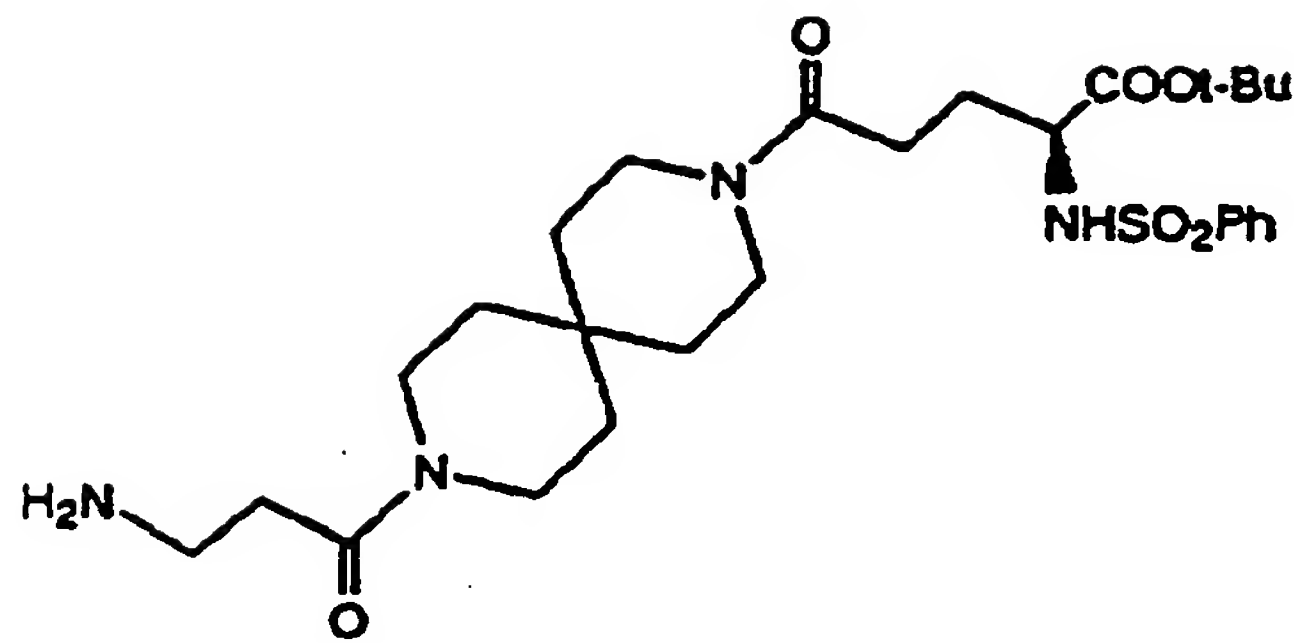


反応は工程Cと同様に行われた。3 mlのTHFに溶解した3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸0.51 g (2.3 mmol)と0.65 mlのトリエチルアミンを0.25 g (2.3 mmol)のクロロギ酸エチル、続いて4 mlのTHF、0.6 mlのトリエチルアミン、1 mlの水の混合物中の前工程産物1.1 g (2.04 mmol)溶液で処理した後、室温で2日間攪拌した。シリ

カゲルと4%エタノールを含むジクロロメタンを用いてクロマトグラフィーを行い、純粋な表題中間産物を得た。

収量：0.86 g (62%)、無色結晶、m. p. 50~54℃

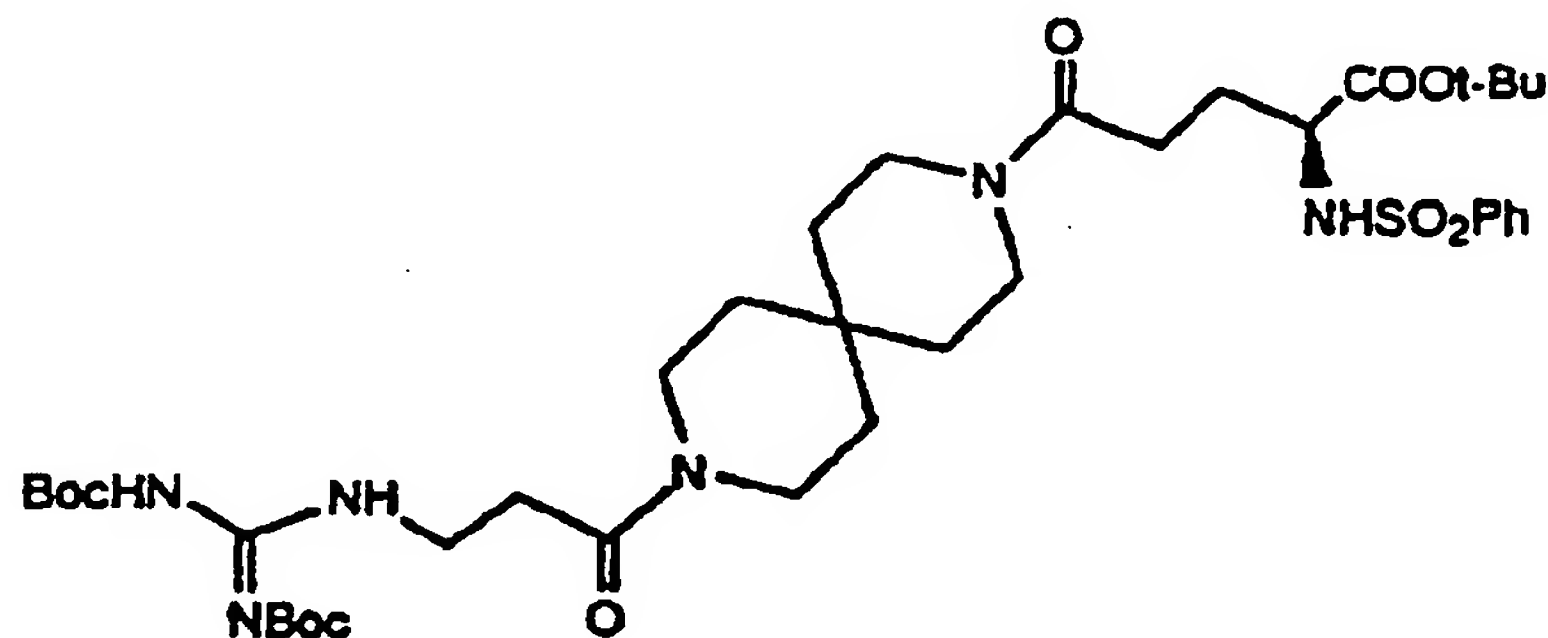
工程F：(S)-第三ブチル5-(9-(3-アミノ-1-オキソプロピル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)-2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-オキソペンタノエートの調製



10 ml のエタノール中の工程 E の化合物 0.74 g (1.08 mmol) の溶液に 70 mg の 10% Pd/C を加えた。これを室温で一晩攪拌し、その間に弱い水素流をこの混合物に通した。セライトで濾過して触媒を除去し、濾液を真空中で濃縮して純粋な表題化合物を得た。

収量：0.56 g (94%)、淡黄色の泡沫

工程G：(S) - 第三-ブチル 2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-(9-(3-(3-(3-(第三-ブトキシカルボニルアミノ) (第三-ブトキシカルボニルイミノ) メチル) アミノ)-1-オキソプロピル)-3, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-3-イル)-5-オキソペンタノエートの調製



25 ml の乾燥ジオキサン中の酸化水銀 (I I) 0.44 g (2.03 mmol) の懸濁液に、前述の工程のアミン 0.56 g (1.02 mmol) および N, N' -ビス (第三ブトキシカルボニル) チオウレア 0.28 g (1.05 mmol) (Tetrahedron Lett. 33:5933 (1992) にしたがって調製) を連続して添加した (後者の 2 物質はそれぞれ少量のジオキサンに溶解しておいた)。室温で 2 日間攪拌した後、さらに 50 mg の酸化水銀 (I I) を加え、同じ時間さらに攪拌した。セリットのパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。4 % エタノール含有ジクロロ

メタンを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって残留物から表題化合物を得た。

収量：0.52 g、青黄色のフィルム（静置で凝固）

工程H：(S)－5－(9－(3－((アミノイミノメチル)アミノ)－1－オキソプロピル)－3,9－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン－3－イル)－2－ベンゼンスルホニルアミノ－5－オキソペンタン酸塩酸塩の調製

15 ml の乾燥ジクロロメタン中の前述の工程の保護グアニジン0.3 g (0.38 mmol) の溶液に塩化水素ガスを0℃で40分通した。その間に沈澱が形成された。これをさらに2時間室温で攪拌し、減圧下で溶媒を除去した。固体残留物の表題化合物をエーテルで攪拌し、吸引で濾過し、エーテルで洗浄して50℃で真空中で乾燥させた。

収量：206 mg (95%)、無色結晶性固体

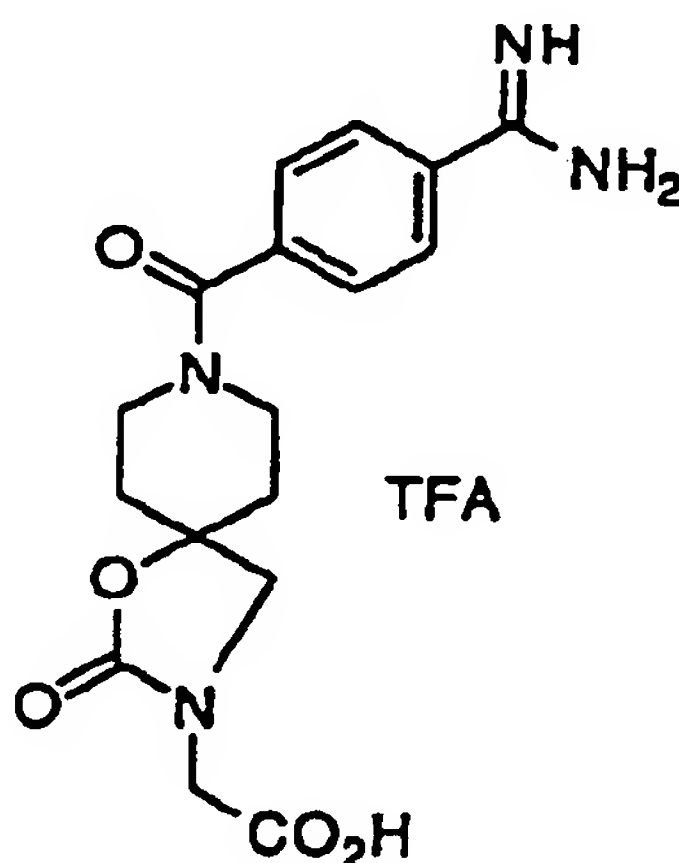
m. p. >127℃ (dec.)

ELISA：実施せず

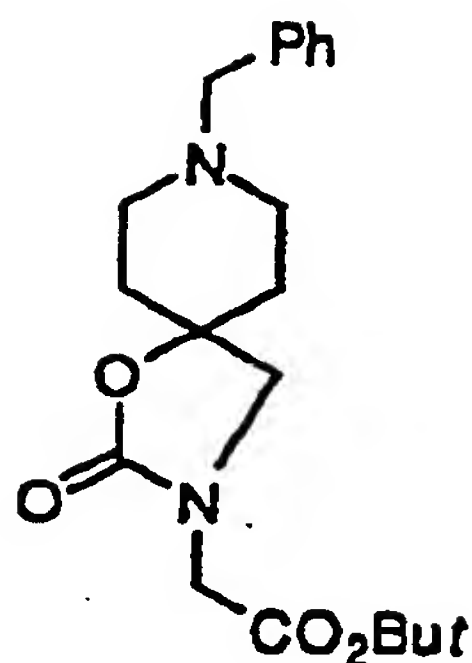
PRP (ADP) : IC₅₀=

実施例 30

(8－(4－(アミノイミノメチル)ベンゾイル)－2－オキソ－1－オキサ－3,8－ジアザースピロ〔4.5〕デク－3－イル) 酢酸の調製



工程A：第三ブチル 8－ベンジル－(2－オキソ－1－オキサ－3,8－ジアザースピロ〔4.5〕デク－3－イル) アセテートの調製



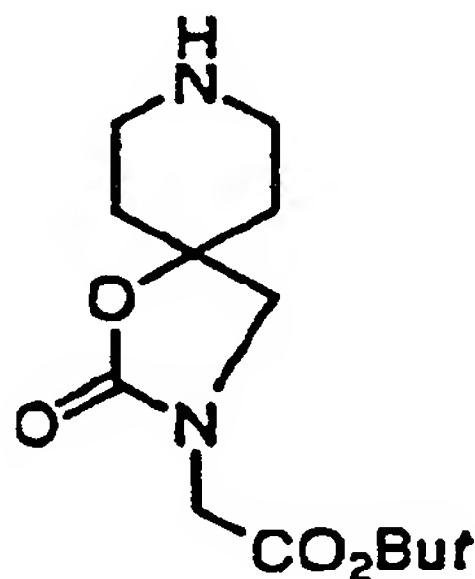
8-ベンジル-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアゾースピロ〔4. 5〕デカン (J. Med. Chem. 24:1320-1328(1981)に記載されたように調製) 0. 83 g (3. 89 mmol) およびテトラヒドロフラン 5 ml の溶液を水素化ナトリウム (60%の油中分散液 0. 102 g、4. 28 mmol) で処理した。得られた混合物を還流で加熱した。1時間後に、混合物を室温に冷却した。この溶液にブROM酢酸第三ブチル (0. 7 ml、4. 28 mmol) を一滴ずつ加えて処理した。得られた混合物を1時間後に酢酸エチル (50 ml) で希釈して水で洗浄した。

有機層を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) で溶出させながらクロマトグラフィーに付し、固体として表題化合物を得た。

収量 : 1. 12 g (83%)、m. p. 157~159℃、

FDMS $m/z = 360$

工程B : 第三-ブチル (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ〔4. 5〕デカン-3-イル) アセテートの調製

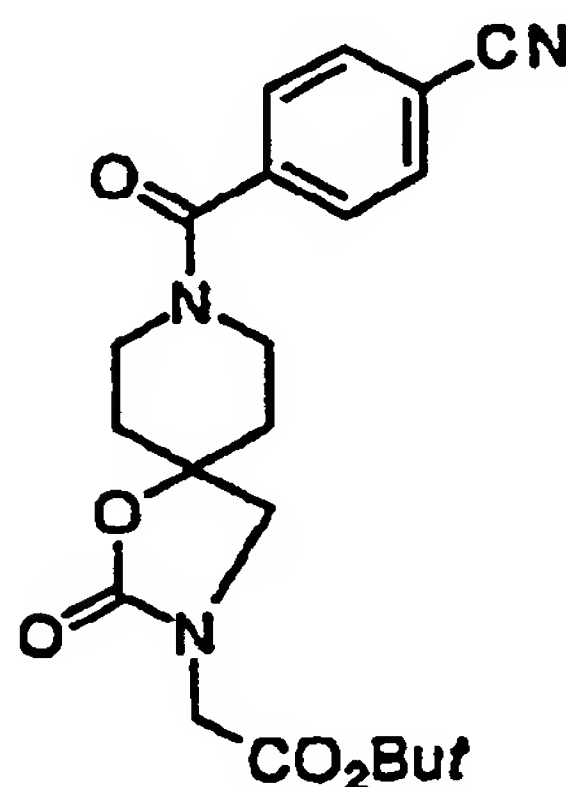


実施例30Aで調製した化合物 (0. 60 g、1. 66 mmol)、炭素中の10%パラジウム (0. 5 g)、酢酸エチル (200 ml) およびエタノール (20

m l) の混合物を H_2 雰囲気下で攪拌した。4時間後に反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。

収量：0.41 g、m. p. 76~85℃、FDMS $m/z = 270$

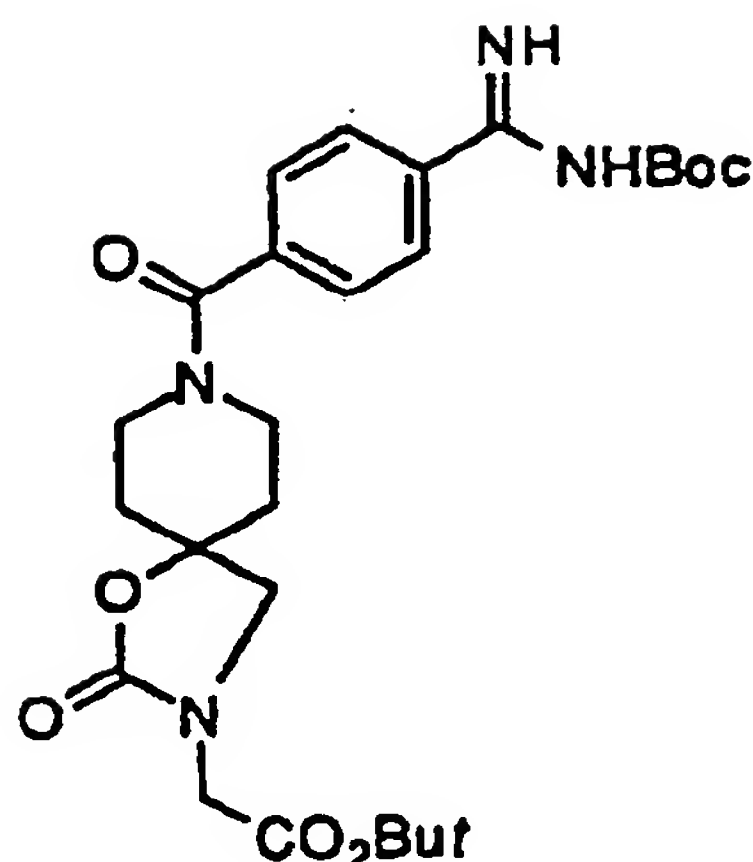
工程C：第三ブチル（8-（4-シアノベンゾイル）-2-オキソ-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-イル）アセテートの調製



実施例30Bで調製した化合物（0.15 g、0.556 mmol）、塩化メチレン（2.0 ml）およびピリジン（2.0 ml）の溶液を塩化4-シアノベンゾイル（0.103 g、0.611 mmol）で処理した。室温で2時間後、この混合物を酢酸エチル（50 ml）で希釈した。生じた混合物を水で洗浄し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルで溶出させながらシリカゲル上でクロマトグラフィーに付した。

収量：0.18 g FDMS $m/z = 400.3$

工程D：第三ブチル（8-（4-（N-第三ブトキシカルボニル-アミノイミノメチル）ベンゾイル）2-オキソ-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-イル）アセテートの調製



実施例 30 C で調製した化合物 (0.179 g、0.45 mmol)、ピリジン (10 ml) およびトリエチルアミン (1 ml) の混合物に H_2S を飽和させ、続いて室温に静置した。18 時間後、この混合物を濃縮して乾燥させた。残留物をアセトン (5.0 ml 及び 沃化メチル (5.0 ml) の混合物に懸濁させた。得られた混合物を還流で 1 時間加熱し、続いて反応溶液を室温に冷却し、濃縮して乾燥させた。残留物をメタノール (5 ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (0.10 g、1.35 mmol) で処理した。得られた溶液を 60℃ で 2 時間加熱した。この物質を濃縮して乾燥させ、残留物をテトラヒドロフランおよび水の混合物 (10 ml、1 : 1) に懸濁し、さらに炭酸カリウム (0.37 g、2.7 mmol) およびジ-*t*-ブチルジカルボネート (0.49 g、2.2 mmol) で処理した。生じた混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いて酢酸エチル (100 ml) で希釈した。得られた混合物を水で洗浄し、続いて有機層を濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン/クロロホルム (1 : 8) による溶出でクロマトグラフィーに付して精製し、表題化合物を得た。

収量 : 0.175 g FDMS $m/z = 517$

工程 E : (8 - (4 - (アミノイミノメチル) ベンゾイル) - 2 - オキソ - 2 - オキサー - 3, 8 - ジアザースピロ [4.5] デカ - 3 - イル) 酢酸の調製

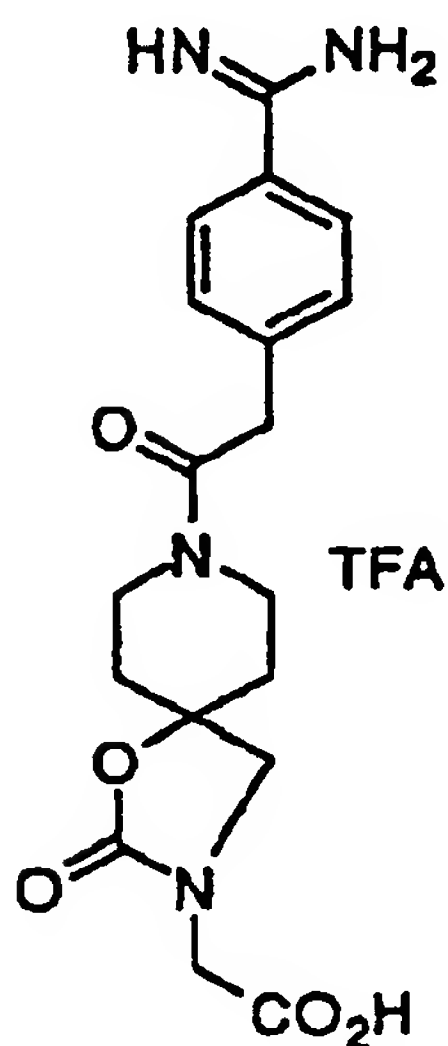
実施例 30 D で述べたように調製した化合物 (0.175 g、0.33 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (10 ml) の混合物を室温で 1 時間保ち、続いて濃縮して乾燥させた。残留物をジエチルエーテルで碎き、濾過によって固体を採集した。

収量 : 0. 17 g FABMS $m/z = 361$

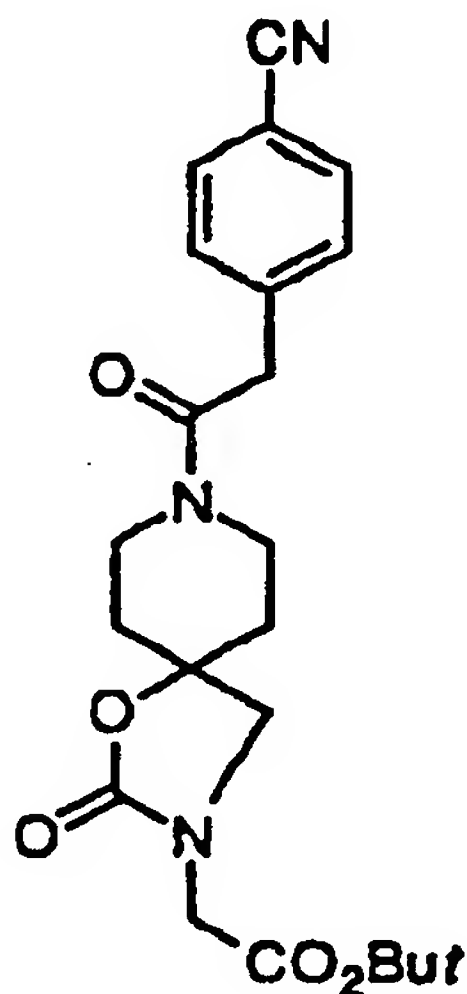
ELISA : $IC_{50} = 29 \mu M$ PRP (ADP) : $IC_{50} = 80 \mu M$

実施例 31

(8-(2-(4-アミノイミノメチル) アセチル) -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デク-3-イル) 酢酸の調製



工程A : t-ブチル (8-(2-(4-シアノフェニル) -アセチル) -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デク-3-イル) アセテートの調製



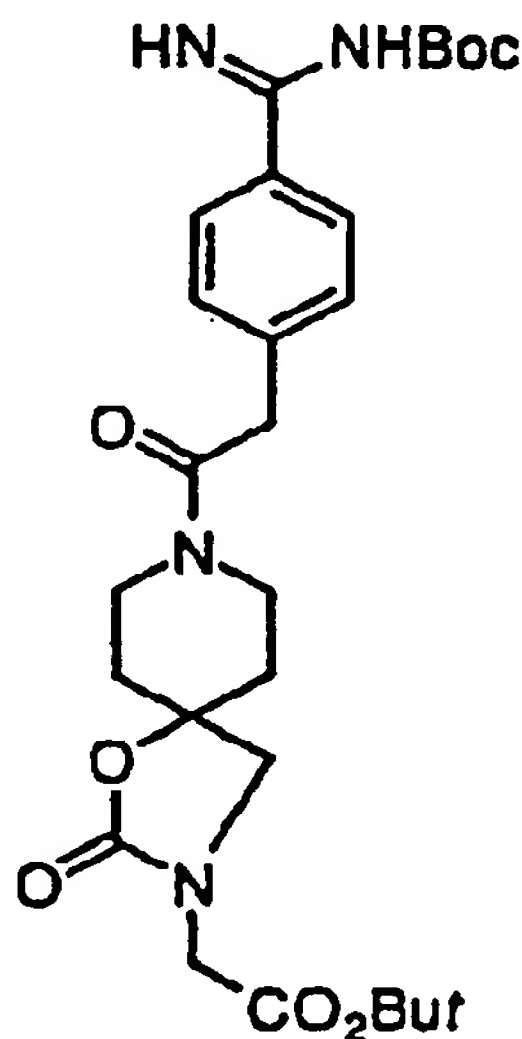
実施例 30 B で述べたように調製した化合物 (0. 08 g、0. 29 mmol)、

4-シアノフェニル酢酸 (0.051 g、0.322 mmol) および塩化メチレンの (2.0 ml) の混合物を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチ

ルカルボジイミド (0.087 g、0.44 mmol) およびジメチルアミノピリジン (触媒量) で処理した。得られた混合物を室温で約2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、残留物を酢酸エチルで溶出させクロマトグラフィーに付して精製した。

収量: 0.11 g (85%) FABMS $m/z = 414$

工程B: t-ブチル (8-(2-(4-N-t-ブトキシカルボニルアミノイミノメチル) アセチル) -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-3-イル) アセテートの調製



実質的に実施例30Dで述べた工程を用いて本化合物を調製した。

FDMS $m/z = 414$

工程C: (8-(2-(4-アミノイミノメチル) アセチル) -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-3-イル) 酢酸の調製

実質的に実施例30Eで述べた工程にしたがってトリフルオロ酢酸を用いて化合物を脱保護した。

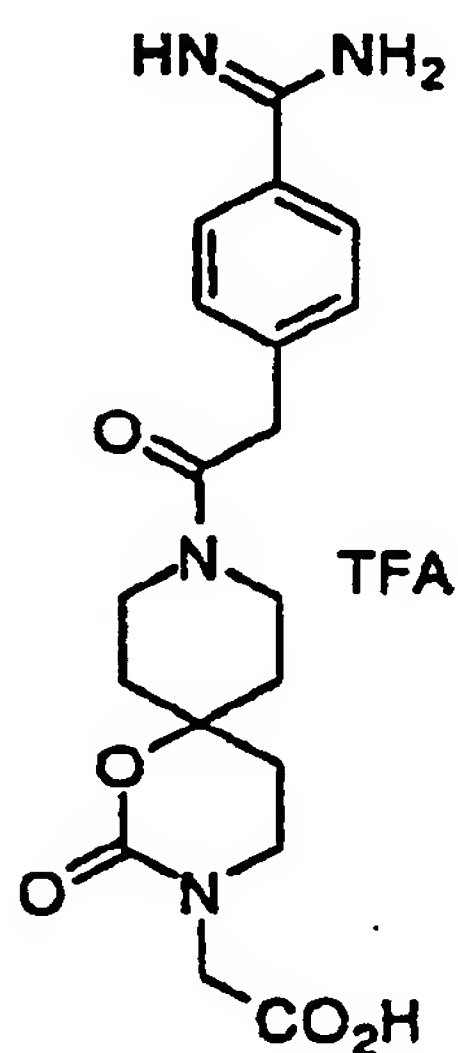
FABMS $m/z = 488$

ELISA: $IC_{50} = 0.074 \mu M$

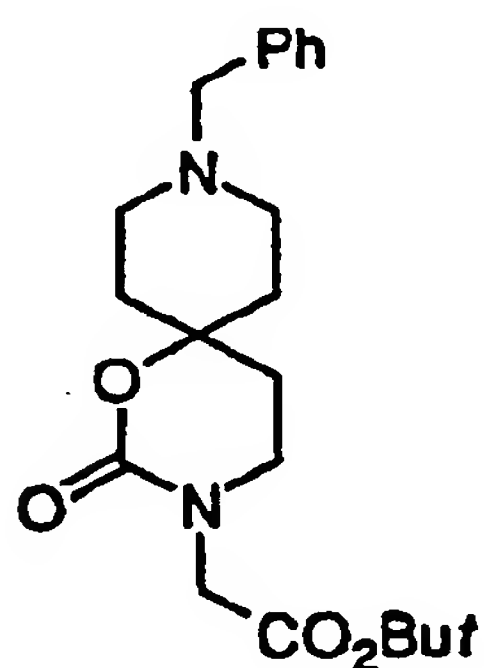
PRP (ADP) : $IC_{50} = 1.11 \mu M$

実施例 3 2

((9 - (2 - (4 - (アミノイミノメチル) フェニル) アセチル) - 2 - オキ
 ソー 1 - オキサー 3, 9 - ジアザスピロ [5. 5] デクー 3 - イル) 酢酸の調
 製



工程 A : t - ブチル (9 - ベンジル - 2 - オキソー 1 - オキサー 3, 9 - ジアザ
 - スピロ [5. 5] ウンデクー 3 - イル) アセテートの調製

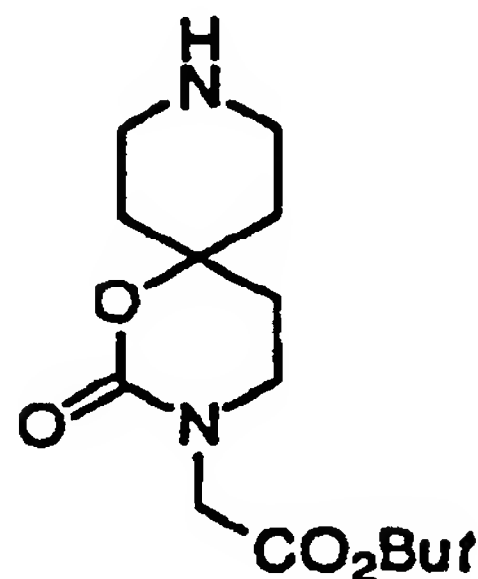


表題の化合物は、文献の記載 (Eur. J. Med. Chem. Ther., 9:416-423(1974)) にしたがって実質的には実施例 3 0 A で述べた手順を用いてスピロカルボネートから調製した。

m. p. 113 ~ 144 °C

FDMS $m/z = 374$

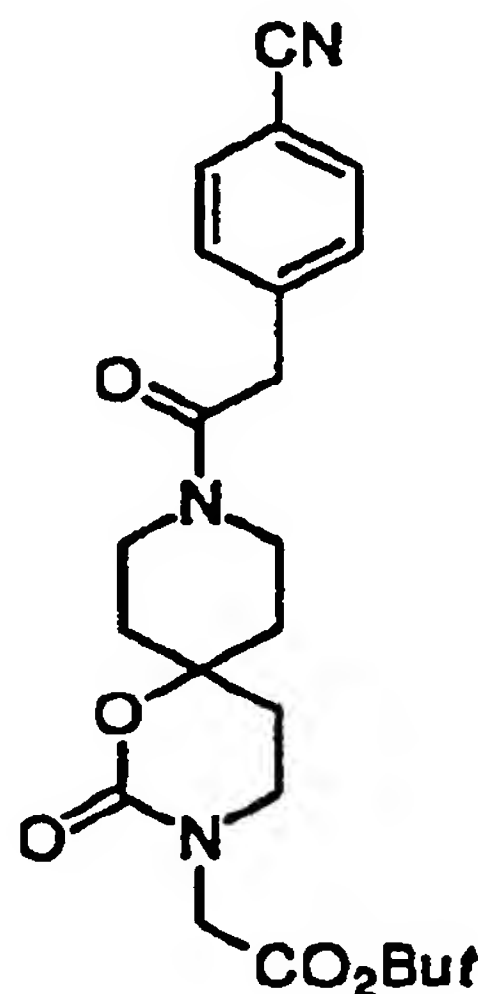
工程B：t-ブチル（2-オキソ-1-オキサ-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデケー-3-イル）アセテートの調製



工程Aで述べたように調製した化合物（0. 53 g）、炭素上の10%パラジウム（0. 5 g）およびエタノール（10 ml）の混合物を水素下で2時間保持した。この反応混合物を濾過し、濾過したものを真空中で濃縮した。残留物をヘキサンから再結晶化させて表題化合物を得た。

m. p. 110~115℃ FDMS $m/z = 285$

工程C：t-ブチル（（9-（2-（4-シアノフェニル）-アセチル）-2-オキソ-1-オキサ-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデケー-3-イル）アセテートの調製

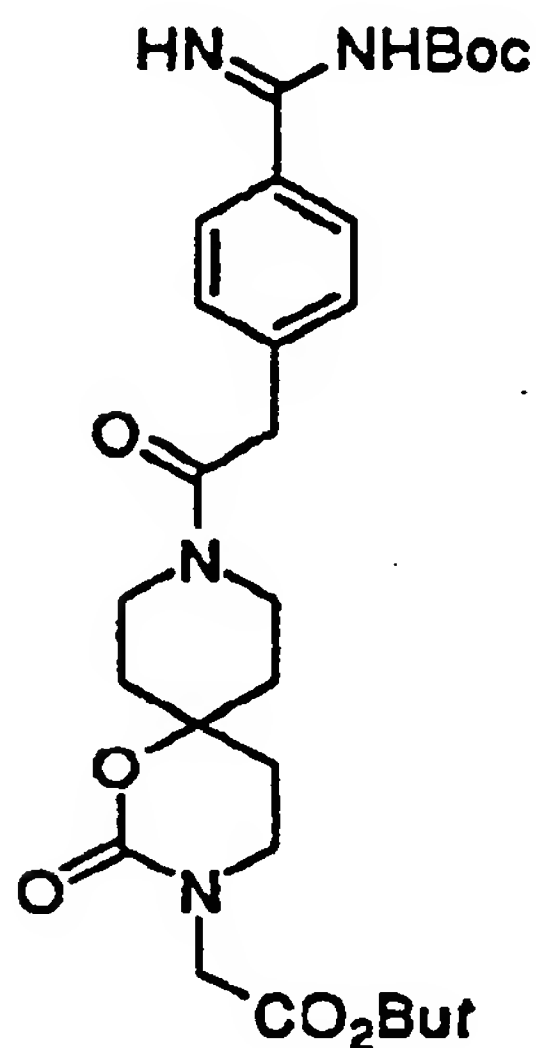


実質的に実施例31Aで述べたような手順を用いて表題化合物を調製した。

FDMS $m/z = 427$

工程D：t-ブチル（（9-（2-（4-（N-t-ブトキシカルボニルアミ

ノイミノメチル) フェニル) アセチル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 9 - ジ
アザースピロ [5. 5] ウンデクー 3 - イル) アセテートの調製



実質的に実施例 30 D で述べたような手順を用いて表題化合物を調製した。

FDMS $m/z = 545$

工程 E : ((9 - (2 - (4 - (アミノイミノメチル) フェニル) アセチル) -
2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 9 - ジアザースピロ [5. 5] ウンデクー 3 - イ
ル) 酢酸の調製

実質的に実施例 30 E で述べたような手順を用いて表題化合物を調製した。

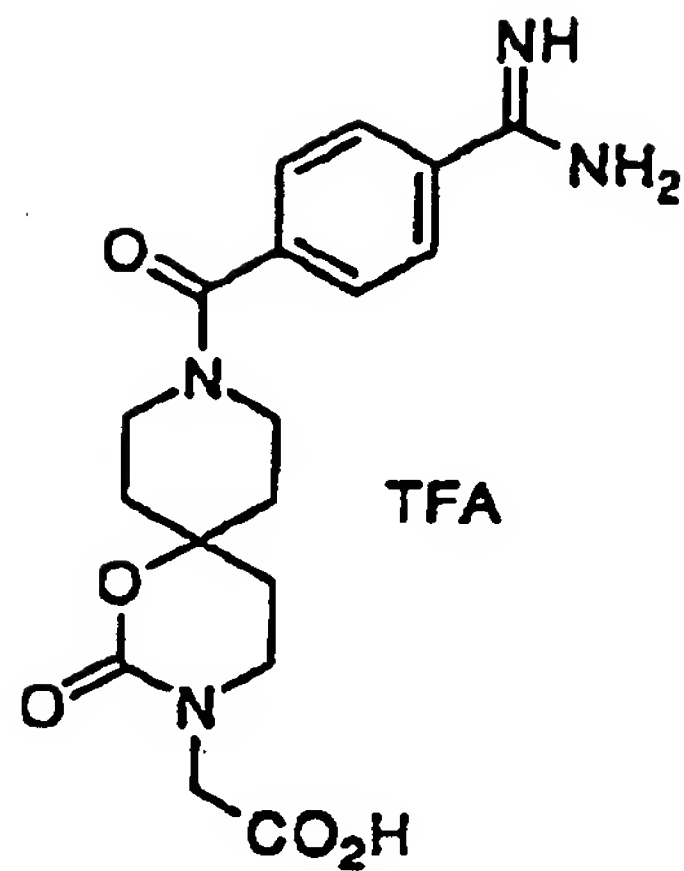
FABMS $m/z = 389$

ELISA : $IC_{50} = 0.20 \mu M$

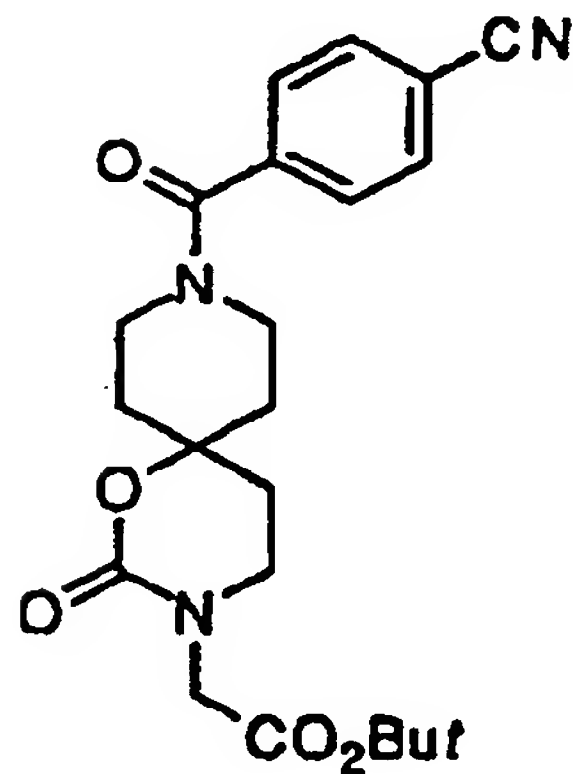
PRP (ADP) : $IC_{50} = 2.13 \mu M$

実施例 33

(9 - (4 - (アミノイミノメチル) ベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ -
3, 9 - ジアザースピロ [5. 5] ウンデクー 3 - イル) 酢酸の調製



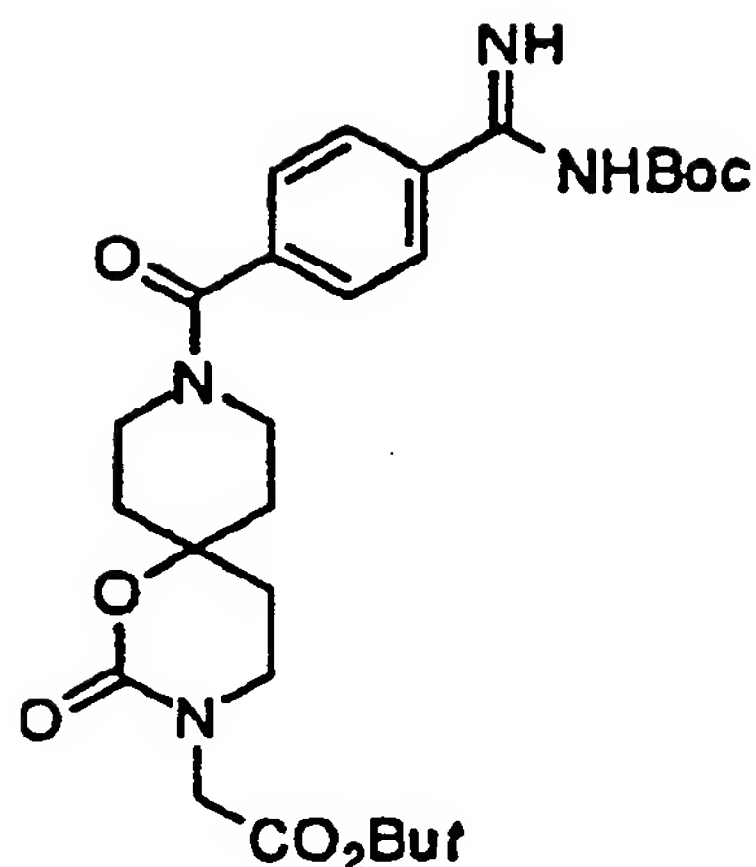
工程A：t-ブチル（9-（4-シアノベンゾイル）-2-オキソ-1-オキサ-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカ-3-イル）アセテートの調製



実質的に実施例30Cで述べたような手順を用いて表題化合物を調製した。

FDMS $m/z = 413$

工程B：t-ブチル（9-（4-（N-t-ブトキシカルボニルアミノイミノメチル）ベンゾイル）-2-オキソ-1-オキサ-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカ-3-イル）アセテートの調製



実質的に実施例 30 D で述べたような手順を用いて表題化合物を調製した。

FDMS $m/z = 531$

工程 C : (9 - (4 - (アミノイミノメチル) ベンゾイル) - 2 - オキソ - 1 - オキサー - 3, 9 - ジアザースピロ [5. 5] ウンデカ - 3 - イル) 酢酸の調製

実質的に実施例 30 E で述べたような手順を用いて表題化合物を調製した。

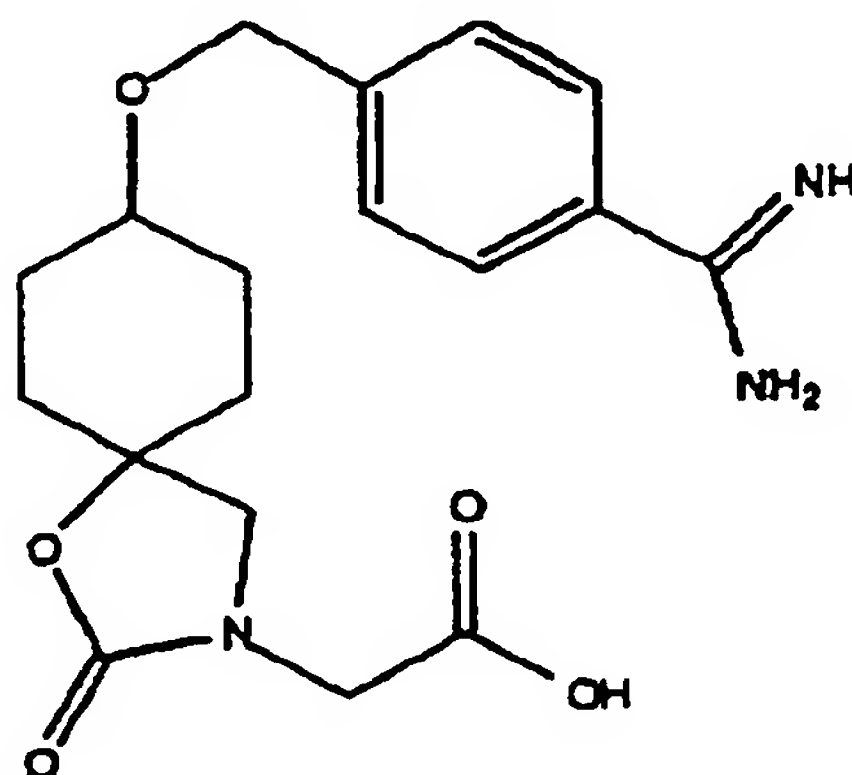
FDBMS $m/z = 375$

ELISA : $IC_{50} = 16.5 \mu M$

PRP (ADP) : $IC_{50} = 66 \mu M$

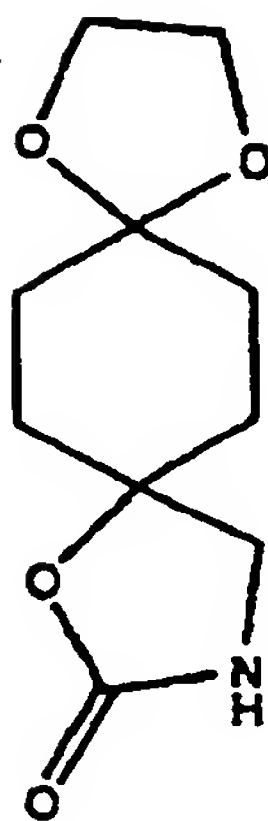
実施例 34

(8 - (4 - (アミノイミノメチル) ベンジルオキシ) - 2 - オキソ - 1 - オキサー - 3 - アザースピロ [4. 5] デカ - 3 - イル) 酢酸の調製



工程 A : 8 - (エチレンケチル) - 2 - オキソ - 1 - オキサー - 3 - アザースピロ

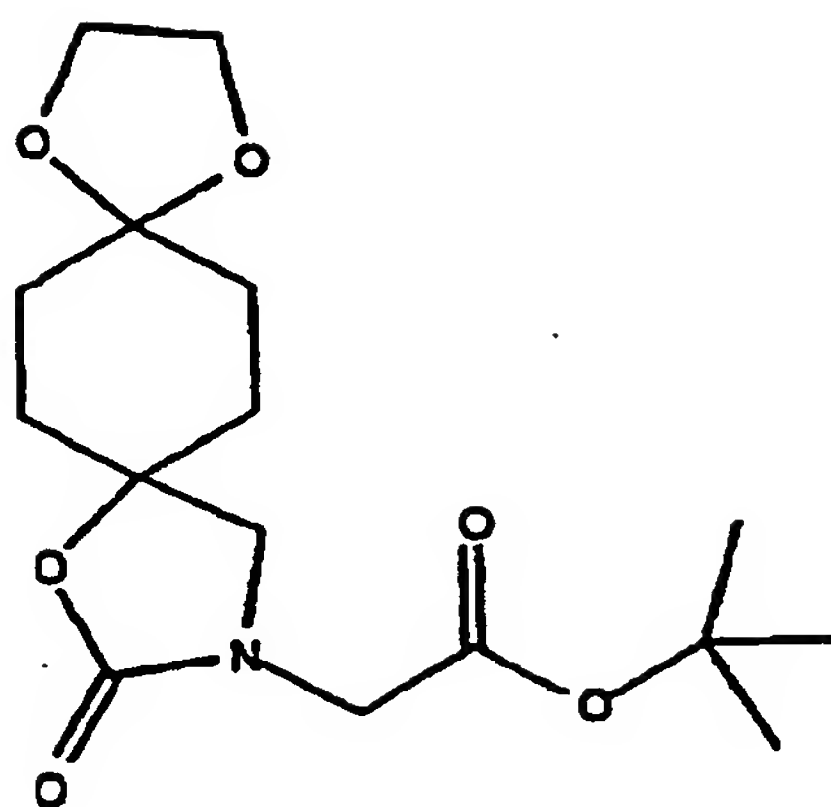
[4. 5] デカン - 3 - イル) の調製



無水塩化メチレン（65 ml）中の1, 4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール（10 g、64 mmol）の溶液をシアン化トリメチルシリル（9.4 ml、70.4 mmol）及び18-クラウン-6（触媒用）で処理した。この混合物を窒素下で35分0℃で攪拌し、続いて5容の酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、続いて有機層を真空中で濃縮した。残留物をテトロヒドロフランに溶かし、得られた溶液を水素化リチウムアルミニウムで処理した。1時間後、シュタインハルト法（Steinhardt procedure, Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis（有機合成のための試薬）、1巻、584ページ）を用いて反応混合物を刺激した。濾液を真空中で濃縮し、得られた油をメタノール（50 ml）に溶解した。この溶液を炭酸カリウム（8.85 g、64 mmol）で処理した。室温で1時間後に濾過して炭酸カリウムを除去し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を炭酸ジエチル（65 ml）および触媒量の水素化ナトリウムで処理した。得られた溶液を125℃に加熱し、メタノールを蒸留によって採集した。メタノールを全て蒸留したあと、数ミリリットルの炭酸ジエチルを蒸留によって採集し、続いてこの溶液を室温に冷却した。酢酸エチル（10容）で希釈した後、有機層を水で洗浄し、濃縮した。表題化合物を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶化させた。

収量：5 g（37%）、 m. p. 182～184℃

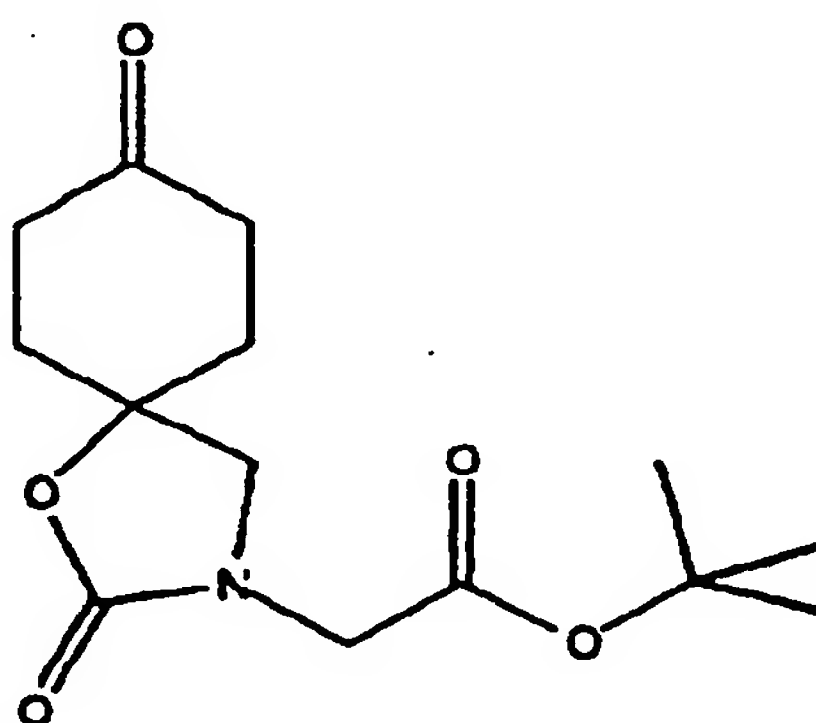
工程B：t-ブチル8-（エチレンケタール）-2-オキソ-1-オキサ-3-アザースピロ〔4.5〕デカ-3-イル）アセテートの調製



テトラヒドロフラン (25 ml) 中の工程Aで調製した化合物 (2.0 g、9.38 mmol) を水素化ナトリウム (0.39 g、10.3 mmol 60%油中懸濁物) で処理した。1時間還流で加熱した後、t-ブチル- α -ブROMアセテート (1.32 ml、10.3 mmol) を反応混合物に添加した。さらに1時間還流を実施した後、この溶液を室温に冷却した。この溶液を酢酸エチル (10 容) で希釈した後、水で洗浄し真空中で濃縮した。表題化合物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させた。

収量: 2.8 g (91%) m. p. 144~146°C

工程C: t-ブチル 8-オキソ-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカ-3-イル) アセテートの調製



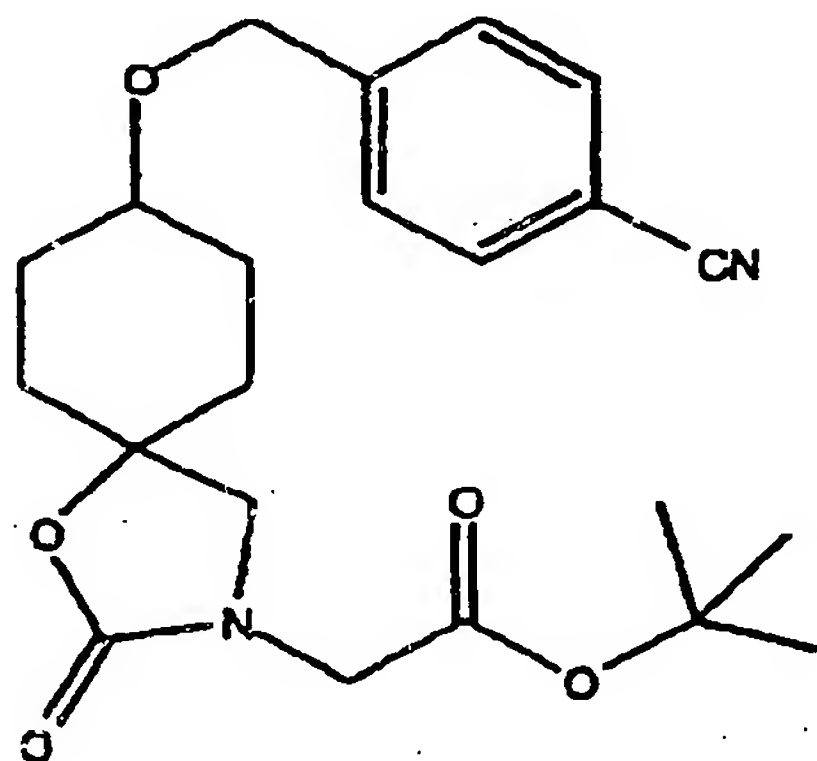
アセトン/水 (3:1) 中の工程B (3.1 g、9.47 mmol) の化合物をピリジニウムトシレートで処理した。65°Cで16時間加熱した後、反応物を酢酸エチル (10 容) で希釈した。有機層を10%重炭酸ナトリウムで洗浄し、続い

て真空中で濃縮した。表題化合物を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶化させた。

収量：2.1 g (78%) m. p. 126~129℃

FDMS $m/z = 284$

工程D：(8-(4-シアノベンジルオキシ)-2-オキソ-1-オキサ-3-アザースピロ[4.5]デカ-3-イル) アセテートの調製



メタノール中の工程Cの化合物(0.25 g、0.882 mmol)を水素化硼素ナトリウム(0.033 g、0.882 mmol)で処理した。窒素雰囲気下で2時間保持した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(2.5 ml)で希釈し、続いて水素化ナトリウム(60%油中懸濁物、0.034 g、0.882 mmol)で処理した。窒素下で室温で1時間保持した後、この混合物をブローム-p-トルニトリル(0.173 g、0.882 mmol)で処理した。さらに72時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をクロロホルム／メタノール(9:1)で溶出しシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。

収量：12 mg (3.3%)

工程E：(8-(4-(アミノイミノメチル)ベンジルオキシ)-2-オキソ-1-オキサ-3-アザースピロ[4.5]デカ-3-イル) 酢酸の調製

工程Dの化合物(0.012 g、0.03 mmol)を実質的に実施例30Dおよび30Eで述べた手順を用いて表題化合物に変換した。

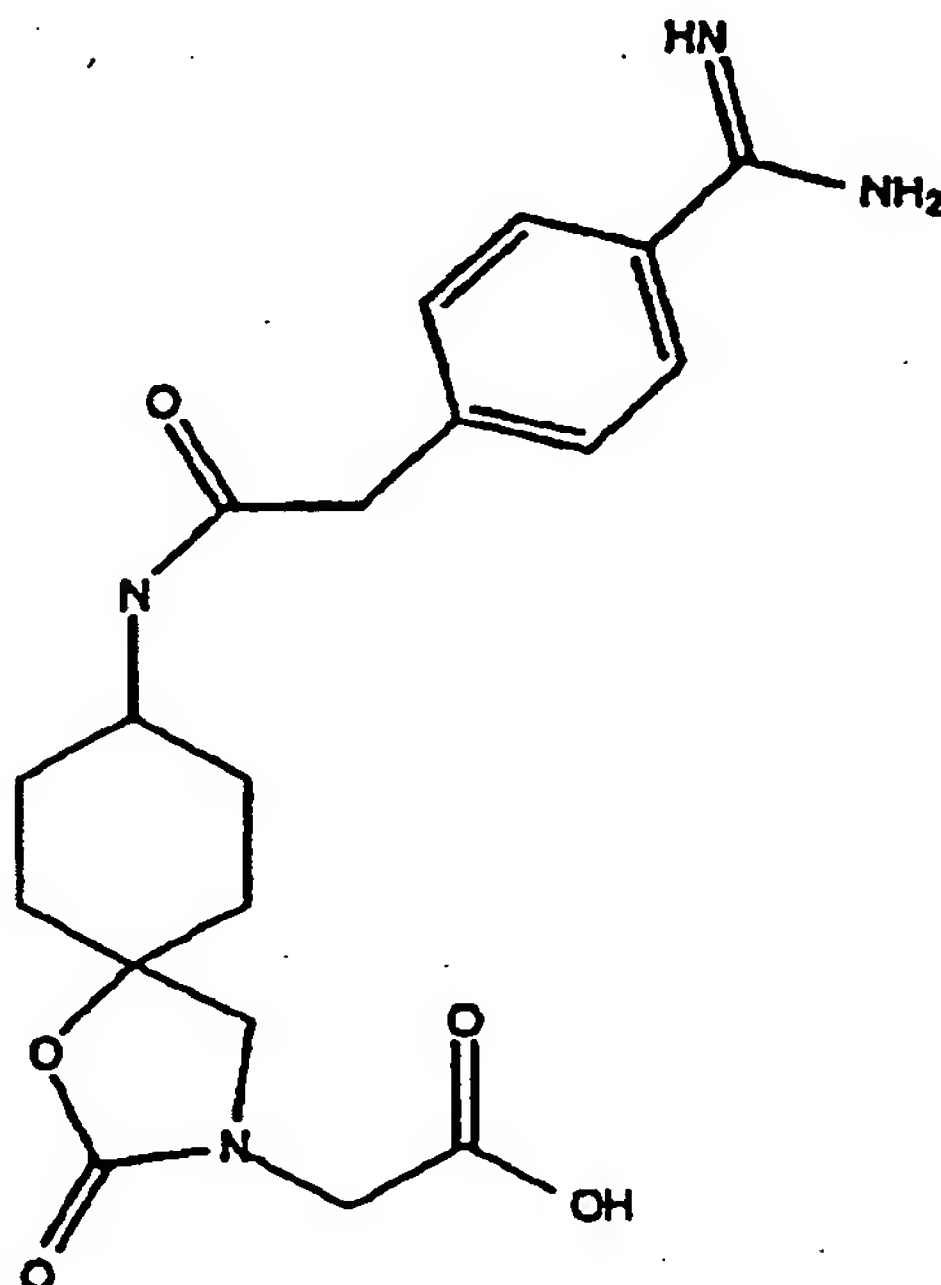
収量：6 mg (43%) FDMS $m/z = 362$

ELISA: $IC_{50} = 0.35 \mu M$

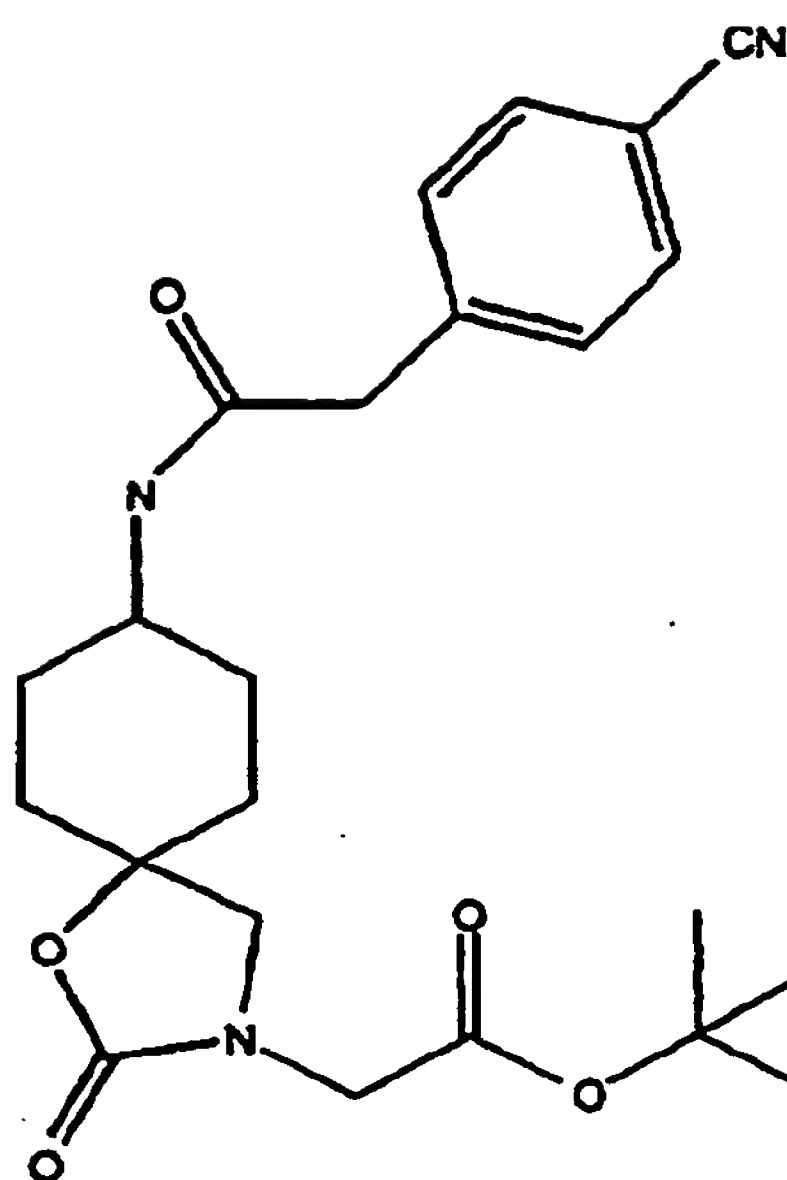
PRP (ADP) : $IC_{50} = 1.29 \mu M$

実施例 35

(8-(2-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)アセトアミド)-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)酢酸の調製



工程A : t-ブチル (8-(2-(4-(シアノフェニル)-アセトアミド)-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル)アセテートの調製



実施例 3 4 C で述べたように調製したケトンを実質的に実施例 3 6 A で述べた手順を用いて表題化合物に変換した。

収量：56 mg (15%) FDMS $m/z = 428$

工程 B：(8-(2-(4-(アミノイミノメチル)フェニル)-アセトアミド)-2-オキソ-1-オキサ-3-アザースピロ[4.5]デカ-3-イル)酢酸の調製

工程 A の化合物を実質的に実施例 3 6 B で述べた手順を用いて表題化合物に変換した。

収量：10 mg (15%)、m. p. 193~196℃

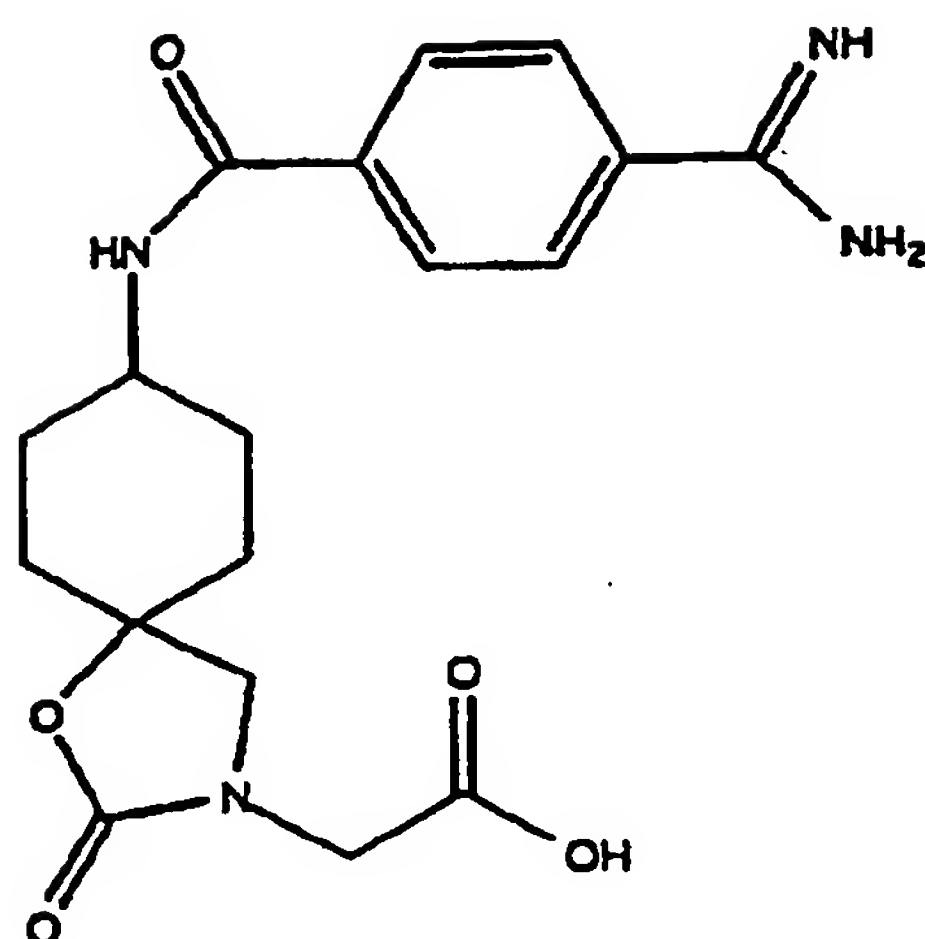
FABMS $m/z = 389$

ELISA: $IC_{50} = 0.19 \mu M$

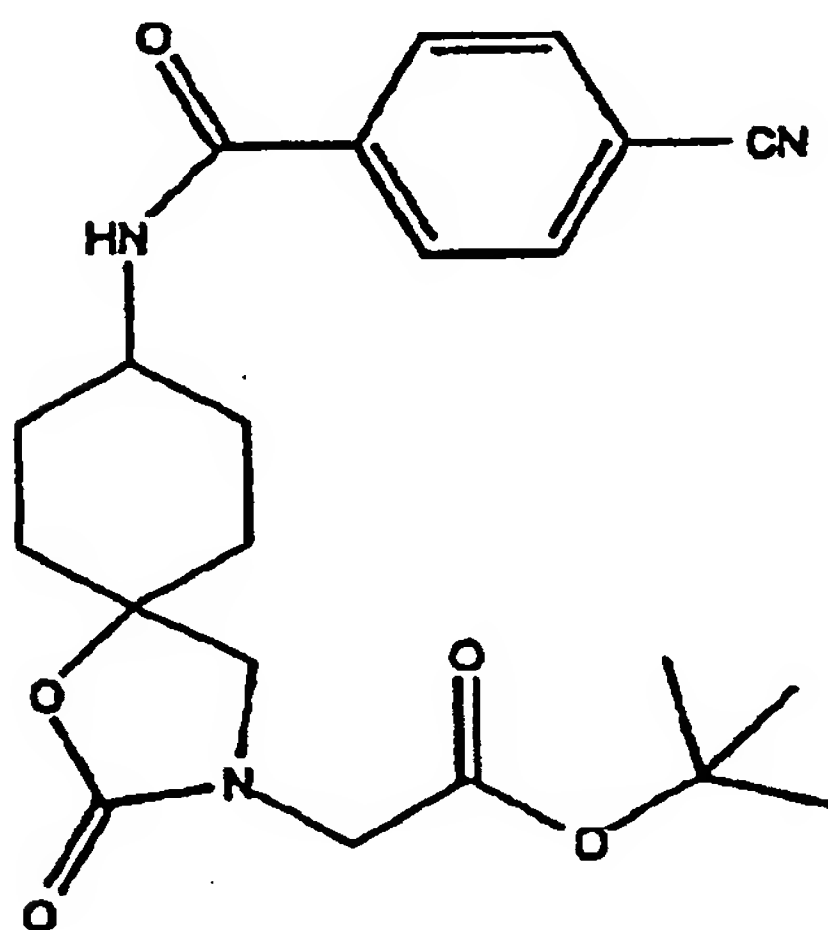
PRP (ADP) : $IC_{50} = 0.77 \mu M$

実施例 3 6

(8-(4-(アミノイミノメチル)ベンズアミド)-2-オキソ-1-オキサ-3-アザースピロ[4.5]デカ-3-イル)酢酸の調製



工程A：t-ブチル（8-（4-（シアノベンズアミド）-2-オキソ-1-オキサー3-アザスピロ〔4.5〕デカ-3-イル）アセテートの調製



実施例34Cで述べたように調製したケトン（0.25g、0.882mmol）、酢酸アンモニウム（0.68g、8.82mmol）、メタノール（1.5ml）を水素化シアノ硼素ナトリウム（0.055g、0.882mmol）で処理した。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、続いて真空中で濃縮した。残留物を水に溶解し、pHをpH10に調節して生成物を酢酸エチルで抽出した。1つに合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、残留物を塩化メチレン/ピリジン（2.5/1.5ml）に溶解した。この溶液を塩化メチレン（1ml）中の塩化4-シアノベンゾイル（0.160g、0.97mmol）の溶液で処理した。得られた溶液を窒素下で約1時間攪拌し、続いて酢酸エチル（10容）で希釈した。有機層を

水で洗浄し、真空中で濃縮した。表題化合物をクロロホルム中の1%メタノールで溶出させシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させた。

収量：105mg (30%)、m. p. 200~205℃

FDMS $m/z = 414$

工程B：(8-(4-(アミノイミノメチル)ベンズアミド)-2-オキソ-1-オキサー-3-アザースピロ[4.5]デク-3-イル)酢酸の調製

工程Aの生成物を実質的に実施例34Eで述べた手順を用いて表題化合物に変換した。

収量：30mg (65%)、m. p. 280~284℃

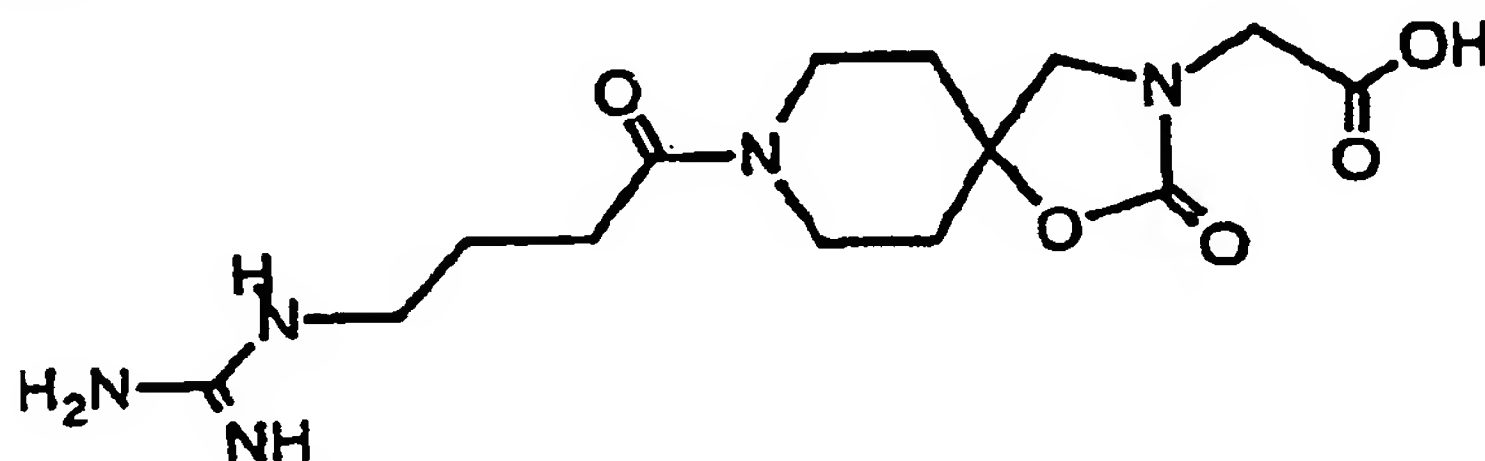
FDMS $m/z = 375$

ELISA： $IC_{50} = 0.17 \mu M$

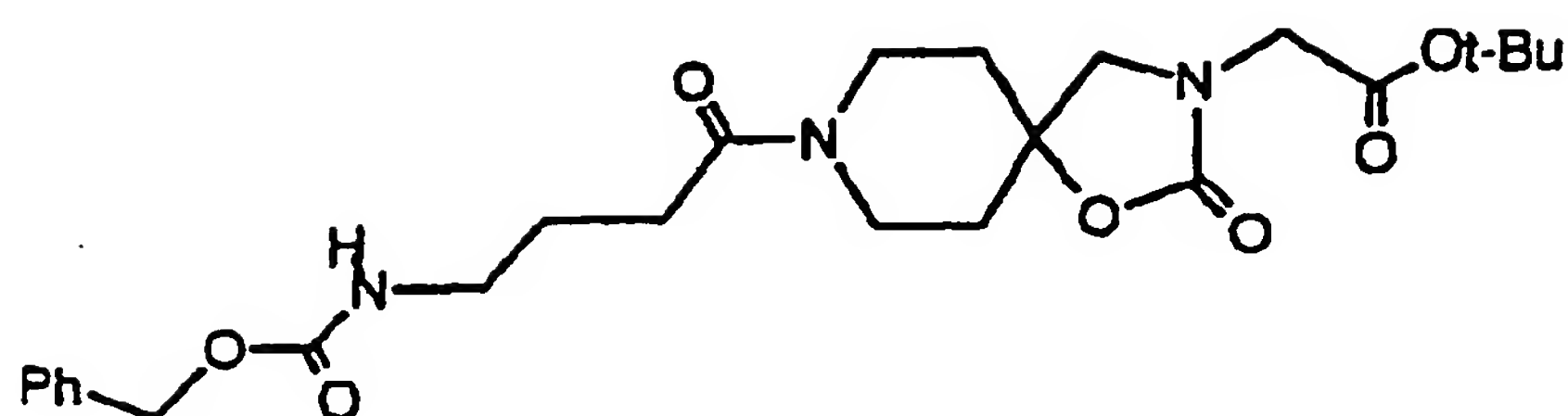
PRP (ADP)： $IC_{50} = 0.51 \mu M$

実施例37

((8-(4-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-オキソブチル)-2-オキソ-1-オキサー-3,8-ジアザースピロ[4.5]デク-3-イル)アセテートの調製



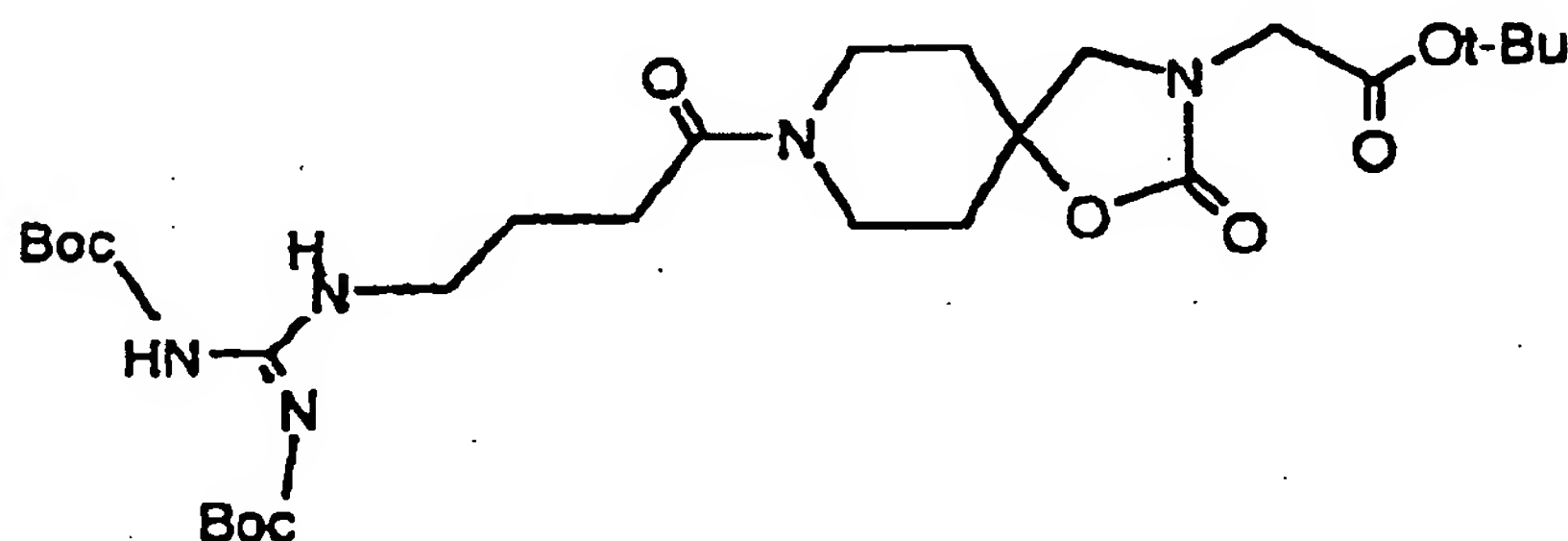
工程A：((8-(4-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-オキソブチル)-2-オキソ-1-オキサー-3,8-ジアザースピロ[4.5]デク-3-イル)アセテートの調製



実施例 30 B で述べたように調製したアミンを実施例 38 A で述べた手順を用いて 4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸と反応させた。

収量：169 mg (93%) FDMS $m/z = 490$

工程 B：t-ブチル (8-(4-(ジ-t-ブトキシカルボニル-アミノイミノメチル)-1-オキソブチル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル) アセテートの調製



実質的に実施例 38 B で述べた手順を用いて工程 A の化合物から表題化合物を調製した。

収量：160 mg (83%) FDMS $m/z = 598$

工程 C：((8-(4-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-オキソブチル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル) アセテートの調製

実質的に実施例 38 C で述べた手順を用いて工程 B の化合物から表題化合物を調製した。

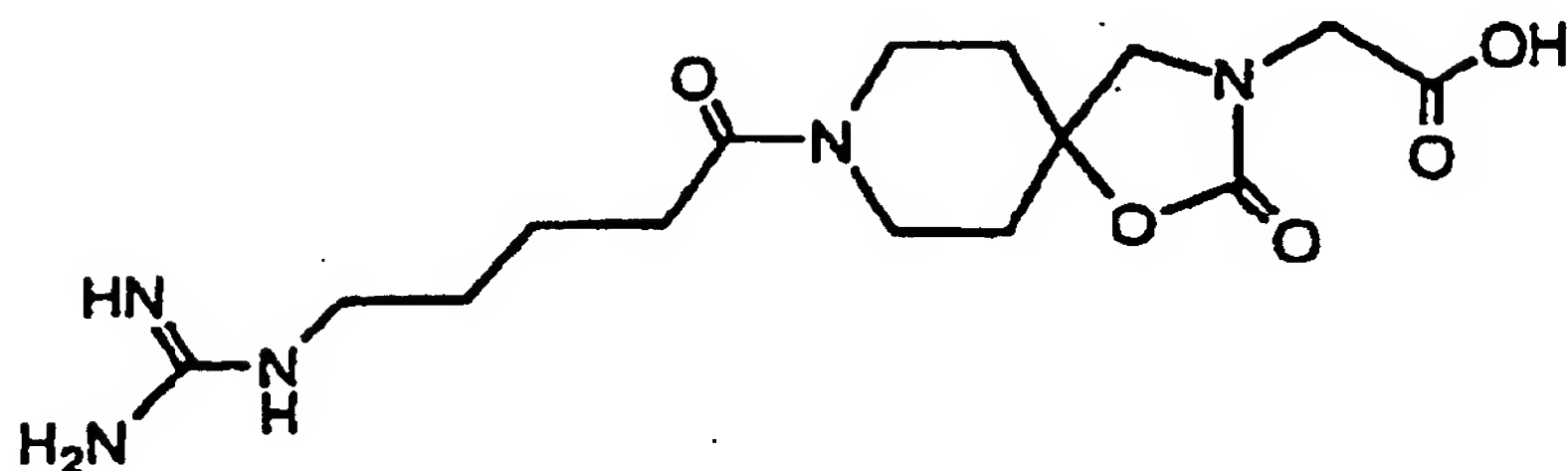
収量：90 mg (79%) FDMS $m/z = 342$

ELISA： $IC_{50} = 19 \mu M$

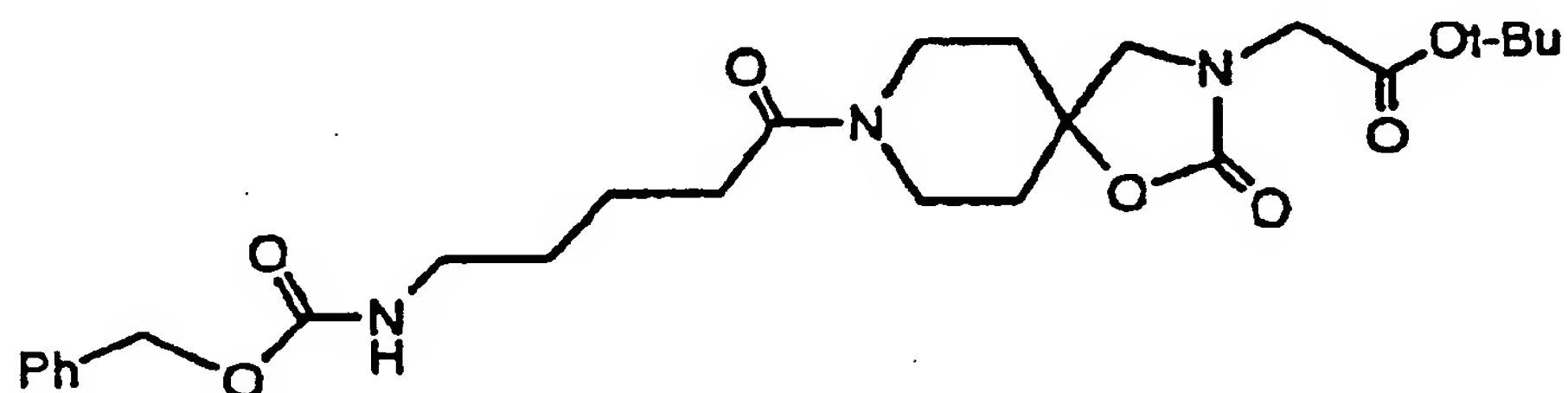
PRP (ADP)： $IC_{50} = 52 \mu M$

実施例 38

(8-(4-(アミノイミノメチル)-1-オキソペンチル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル) 酢酸の調製



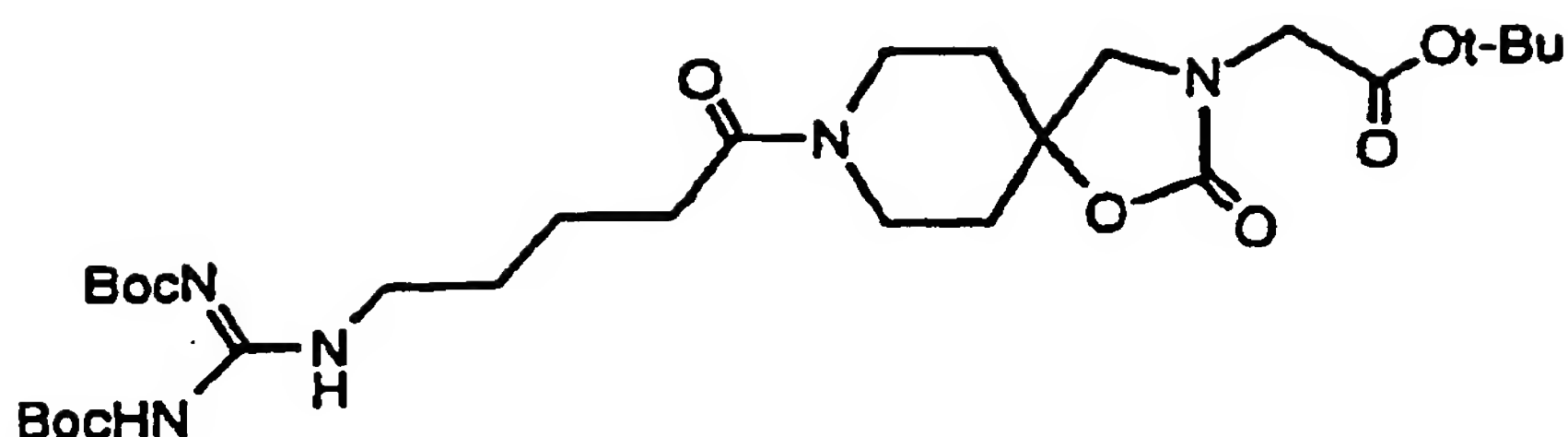
工程A: t-ブチル (8-(5-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-オキソペンチル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル) アセテートの調製



実施例30Bで述べたように調製したアミン (0.100 g、0.37 mmol)、5-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-ペントリックアシッド (0.103 g、0.41 mmol)、EDCI (0.105 g、0.55 mmol)、HOBT (0.074 g、0.55 mmol)、4-DMAP (触媒用) および塩化メチレン (2 ml) の溶液を室温で1時間攪拌した。続いてこの溶液を酢酸エチル (15 容) で希釈した。得られた溶液を水で洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール (95:5) で溶出させシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

収量: 160 mg (86%) FDMS $m/z = 504$

工程B: t-ブチル (8-(5-(ジ-t-ブトキシカルボニルアミノイミノメチル)-1-オキソペンチル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル) アセテートの調製



工程Aの化合物 (0.15 g、0.298 mmol) および無水アルコール (10 ml) 中の炭素上5%パラジウムを水素雰囲気下で1時間迅速に攪拌した。濾過によって触媒を除去し、濾液を真空中で濃縮した。ビス-Boc-チオウレア (0.082 g、0.298 mmol)、トリエチルアミン (0.14 ml、0.983 mmol)、塩化水銀 (II) (0.89 g、0.328 mmol) およびジメチルホルムアミド (2 ml) で残留物を処理した。得られた混合物を0℃で1.5時間、続いて室温で1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (15 容) で希釈した。得られた混合物を水で洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール (97:7) で溶出させシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

収量: 160 mg (88%) FDMS $m/z = 612$

工程C: (8-(4-(アミノイミノメチル)-1-オキソペンチル)-2-オキソ-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル) 酢酸の調製

工程Bの化合物 (0.15 g、0.245 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) で処理した。室温で1時間後、溶液を真空中で濃縮した。残留物を水に溶解して凍結乾燥させた。

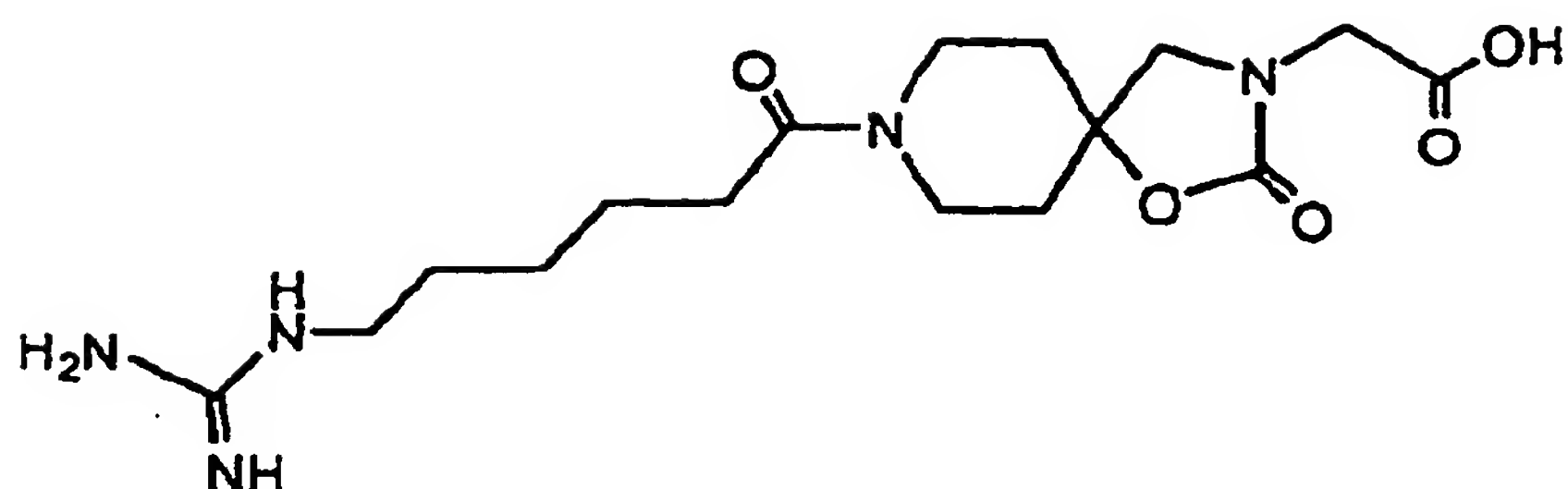
収量: 100 mg (88%) FABMS $m/z = 356$

ELISA: $IC_{50} = 1.85 \mu M$

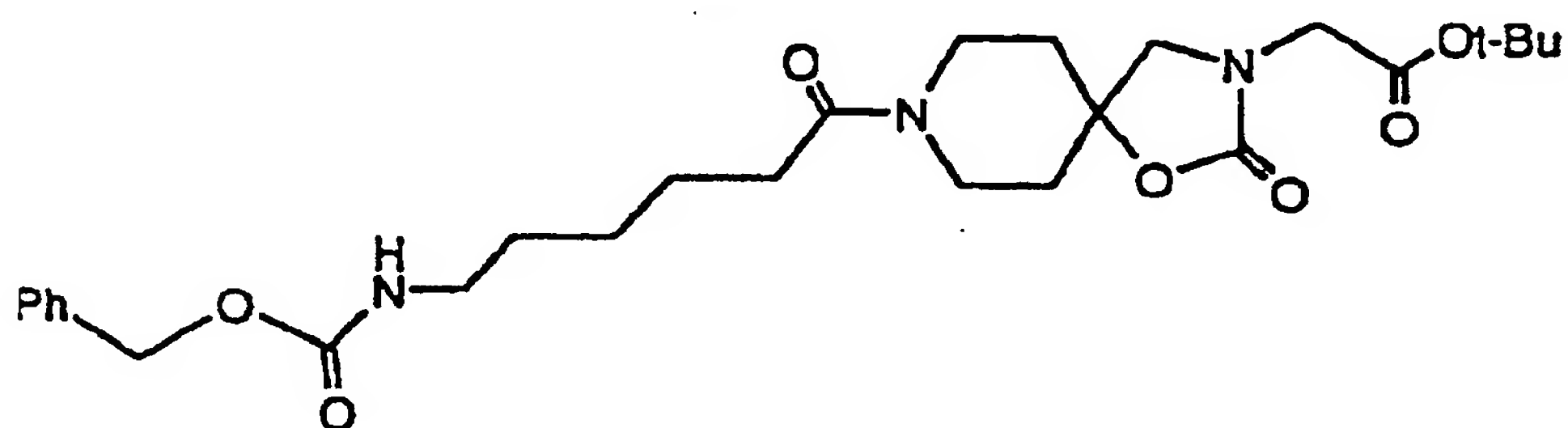
PRP (ADP): $IC_{50} = 7 \mu M$

実施例 39

(8-(6-(アミノイミノメチル)-1-オキソヘキシル)-2-オキソ-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル) 酢酸の調製



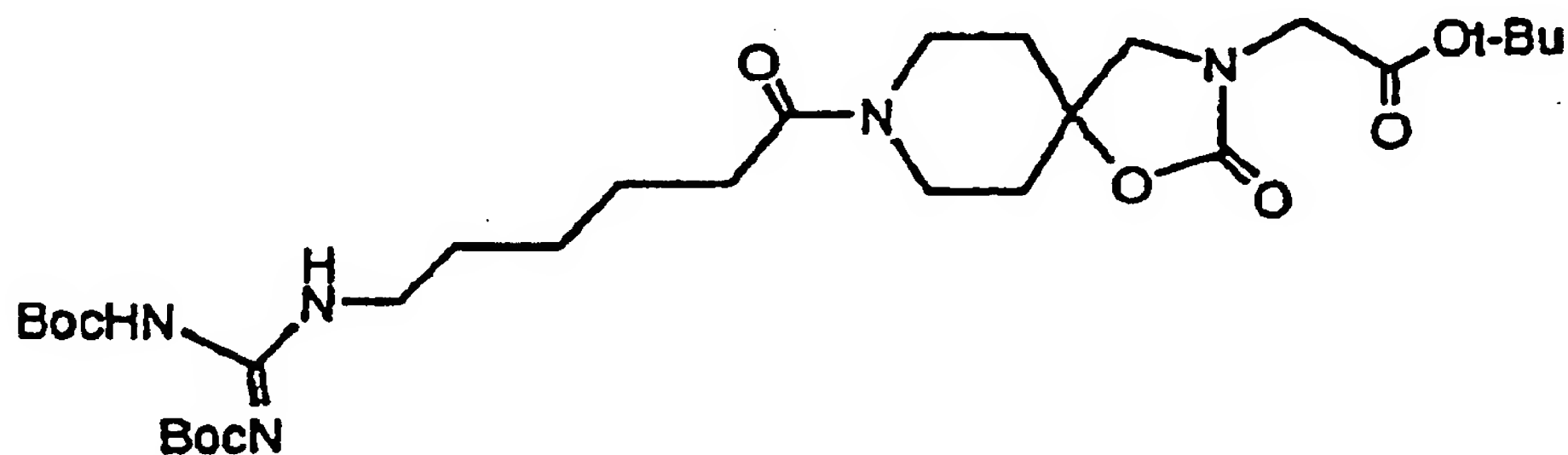
工程A：t-ブチル（8-（6-（N-ベンジルオキシカルボニルアミノ）-1-オキソヘキシル）-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デクー-3-イル）アセテートの調製



実質的に実施例 38 A で述べたように（6-（N-ベンジルオキシカルボニルアミノ）ヘキソイックアシッドのアミンから表題化合物を調製した。

収量：23.0 mg (73%) FDMS $m/z = 518$

工程B：t-ブチル（8-（6-（ジ-t-ブトキシカルボニルアミノイミノメチル）-1-オキソヘキシル）-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デクー-3-イル）アセテートの調製



実質的に実施例 38 B で述べた手順を用いて工程Aの化合物から表題化合物を調製した。

収量：250 mg (98%) FDMS $m/z = 626$

工程C：（8-（6-（アミノイミノメチル）-1-オキソヘキシル）-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デクー-3-イル）酢酸の

調製

実質的に実施例 3 8 C で述べた手順を用いて工程 B の化合物から表題化合物を調製した。

収量：156 mg (85%) FABMS $m/z = 370$

ELISA: $IC_{50} = 2.7 \mu M$

PRP (ADP): $IC_{50} = 12 \mu M$

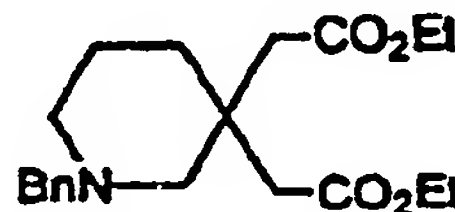
実施例 40

2-(第三ブトキシカルボニル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンの調製



2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン鑄型の合成は、米国特許第5451578号に記載の3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンの調製に用いられた手順をわずかに変更して実施した。

工程 A:



市販の1-ベンジル-3-ピペリドン塩酸塩水和物(1.89 g)を H_2O (10 ml)に溶解し、続いて1 Mの $NaOH$ (9 ml)を加えた。この溶液を5分間室温で攪拌した。 CH_2Cl_2 (3×20 ml)による抽出、 Na_2SO_4 による乾燥および真空下での溶媒の除去によって1.52 gの中和物質を得た。

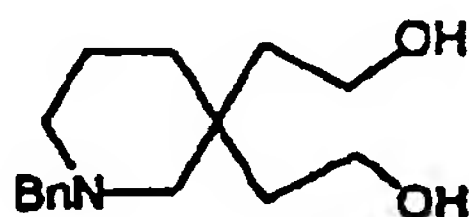
続いてこの物質を、 NH_3 で飽和させた氷冷 $EtOH$ (15 ml)に溶解し、その後シアノ酢酸エチル(1.7 ml)を注射筒で加えた。得られた溶液を $0^\circ C$ に一晩静置した。溶媒を蒸発させて2.8 gの粘稠なシロップを得た。濃縮 H_2SO_4 (13 ml)を含む H_2O (11 ml)にこのシロップを溶かし、得られた溶液を穏やかに3日間還流した。真空下で H_2O の大半を除去し、続いて $EtOH$ (4×50 ml)を用いて残りの H_2O を共沸によって除去した。続いて生成

物をEtOH (50 ml) に溶解し、一晚還流した。その後EtOHの大半を蒸発させた。0℃に冷却した後H₂O (25 ml) を加え、続いて激しく攪拌しながらK₂CO₃ (19 g) を注意深く加えた。この混合物を注意深くH₂O (

200 ml) で希釈し、CH₂Cl₂ (2×150 ml) で洗浄した。この有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させて所望のエステル2.01 g (収量69%) を得た。これをさらに精製することなく用いた。

MS (ES) : (M+H)⁺=348

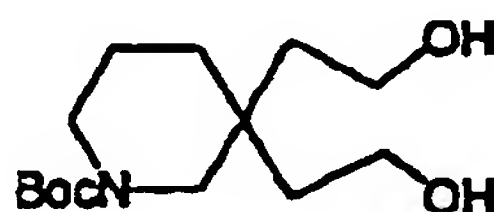
工程B :



ジエステル (1.93 g) をTHF (10 ml) に溶解し、-40℃に冷却した。続いて市販のEt₂O中のLAHの溶液 (1M、8.9 ml) を注射筒でゆっくり加え、その後室温に温まった状態で40分攪拌した。反応物を0℃に冷却した後、H₂O (0.35 ml)、1M NaOH (0.7 ml) およびH₂O (0.8 ml) を連続して加えた。懸濁物を激しく1時間0℃で攪拌し、Et₂O (20 ml) で希釈して濾過した。固体をEt₂O (150 ml) で十分に洗浄した後、溶媒を真空下で除去して1.38 gの所望のジオール (収量94%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

MS (ES) : (M+H)⁺=264

工程C :



N-ベンジルジオール (1.3 g)、ジ-第三-ブチルジカルボネート (1.1 g) および10% Pd(OH)₂/C (130 mg) のエタノール (35 ml) 中の溶液をH₂ 50 psi 下で一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、MeOHで十分に洗浄した。溶媒を蒸発させて859 mg (収量64%) の所望の

カルバメートを得た。これをさらに精製することなく使用した。

MS (ES) : (M+H)⁺ = 274

工程D:



カルバメート (825mg) を無水CH₂Cl₂ (15ml) にアルゴン雰囲気

気下で溶解し、-20℃に冷却した。Et₃N (1.23ml)、続いて塩化メタンスルホニル (0.51ml) をこの溶液に添加した。溶液を1時間攪拌し、続いて氷冷の1Mクエン酸 (40ml) に注ぎ入れた。この混合物をEt₂O (4×30ml) で洗浄し、1つに合わせた有機洗浄物を続いて飽和NaHCO₃ (1×30ml) で抽出し、MgSO₄で乾燥させて蒸発させ、ジメシレート中間体604mg (収量47%) を得た。これをさらに精製することなく使用した。

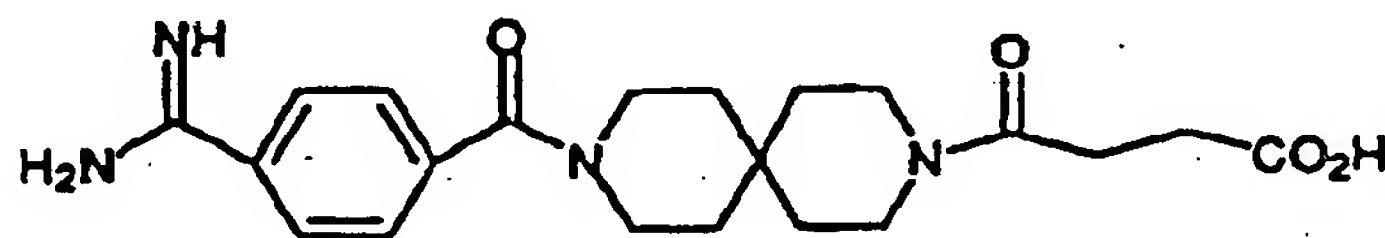
MS (ES) : (M+H)⁺ = 430

このジメシレート (600mg) をMeOH (10ml) に溶解し、NH₄OH (5ml) を加え、反応容器を密閉し55℃で一晩攪拌した。0℃に冷却した後、溶液を氷冷した0.5MのNaOH (40ml) に注ぎ入れた。EtOAc (3×50ml) で洗浄し、有機物をK₂CO₃で乾燥させ、溶媒を蒸発させて210mgの所望のスピロ環を得た。

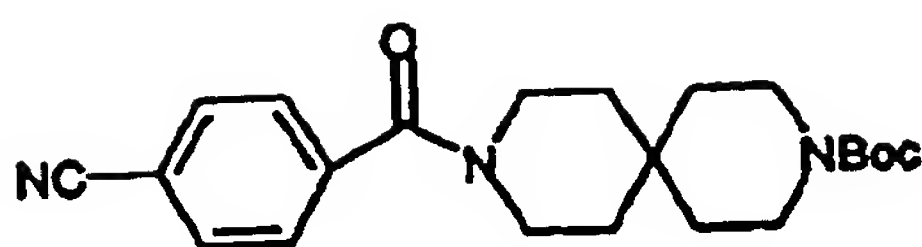
MS (ES) : (M+H)⁺ = 254

実施例41

4-((3-(4-アミノイミノメチル)ベンゾイル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-4-オキソブタン酸の調製



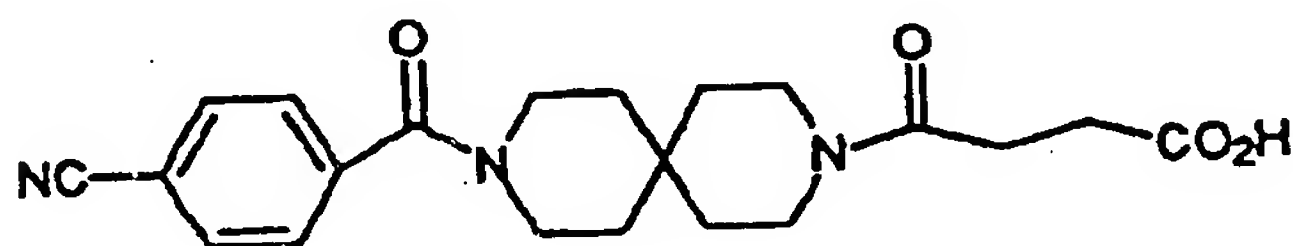
工程A: 3-第三ブトキシカルボニル-9-(シアノベンゾイル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンの調製



出発物質 3-第三ブトキシカルボニル-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンの合成は米国特許第5451578号の記載にしたがって実施した。この物質 (1. 45 g) を CH_2Cl_2 (25 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下で 0°C で冷却した。この溶液に、トリエチルアミン (1. 67 ml) およびジメチルアミノピリジン (70 mg) を続いて塩化 4-シアノベンゾイル (1. 04 g) を加えた。この混合物を室温に温まった状態で一晩攪拌した。これを 0°C に冷却し氷冷の 1M HCl (30 ml) を注意深く加えた。得られた混合物を EtOAc (3×30 ml) で洗浄した。飽和 NaHCO_3 およびブラインで EtOAc を洗浄し、続いて MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で溶媒を除去して黄色泡沫として表題の化合物 (1. 62 g, 74%) を得た。溶離液としてヘキサン/酢酸エチル (2:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーによって純粋な化合物が得られた。

MS (ES) : $(\text{M}+\text{H})^+ = 384$

工程 B : 4-(3-(4-シアノベンゾイル)-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカ-9-イル)-4-オキソブタン酸の調製



工程 A で得られた物質 (100 mg) に CH_2Cl_2 (2. 5 ml) 中の 40% TFA を室温で加えた。1/2 時間攪拌後に溶媒を蒸発させ、生じた残留物を無水 CH_2Cl_2 (3 ml) にアルゴン下で溶解し、 0°C に冷却した。トリエチルアミン (0. 13 ml) を添加した後、 CH_2Cl_2 (1. 4 ml) 中の無水コハク酸 (30 mg) を添加した。室温に温まった状態で一晩攪拌を継続した。続いて溶媒を蒸発させ、残留物を 1M HCl (15 ml) および EtOAc (4×15 ml) 間で分配した。1 つに合わせた有機物をブライン (30 ml) で洗浄し、

MgSO₄で乾燥させ、蒸発させて73mg (収量74%)の所望の酸を得た。

MS (ES) : (M+H)⁺ = 384

工程C : 表題化合物の調製

トリエチルアミン (0.22ml) を含む、工程Bで得たシアノ酸 (70mg) のピリジン (4ml) 溶液にH₂Sガスを穏やかに送り込んだ。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、アルゴンをこの溶液に1/2時間送り込み過剰のH₂Sを除去した。このピリジン溶液を1MのHCl (50ml) に注ぎ入れ、続いてNaClで飽和させた。続いてこの溶液をEtOAc (6×30ml) で洗浄し、1つに合わせたEtOAcをMgSO₄上で乾燥させ、蒸発させて73mgの黄色の半固体を得た。

この黄色の半固体をアセトン (10ml) に懸濁し、続いてヨウ化メチル (3ml) を加えた。一晩室温で攪拌後、溶媒を蒸発させて103mgの黄色半固体を得た。

続いてこの物質をEtOH (15ml) に溶解し、その後酢酸アンモニウム (2g) を加えた。得られた溶液を60℃で一晩攪拌し、溶媒を蒸発させて粗生成物を得た。続いてこれを逆相高圧液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) で精製した。

MS (ES) : (M+H)⁺ = 401

ELISA : IC₅₀ = 15 μM PRP (ADP) : IC₅₀ = 14 μM

実施例42

5-((3-(4-アミノイミノメチル)ベンゾイル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)-5-オキソペンタン酸の調製



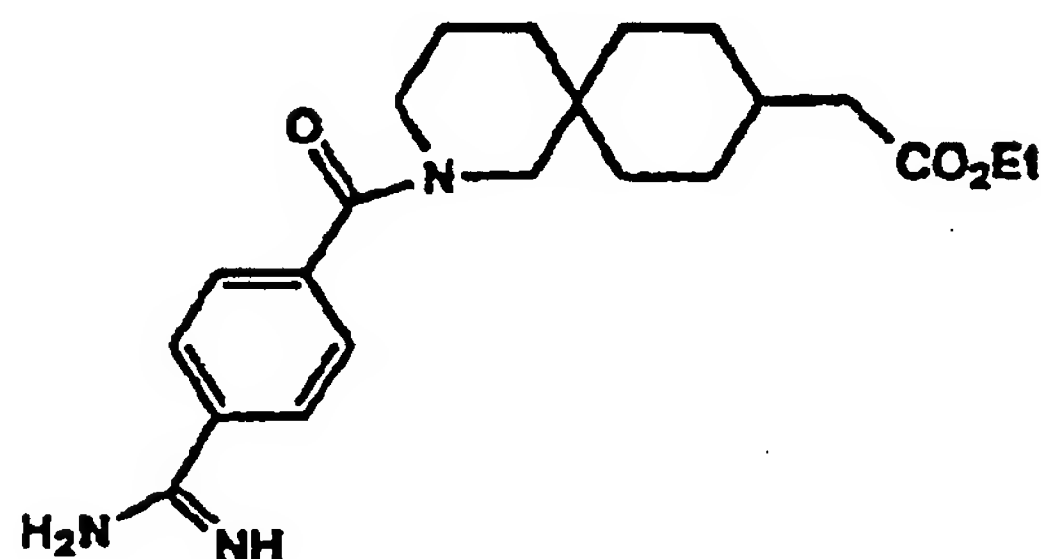
表題の化合物は、工程Bで無水コハク酸の代わりに無水グルタル酸を用いた点を除き実質的に実施例40の手順にしたがって調製した。

MS (ES) : (M+H)⁺ = 415

ELISA : $IC_{50} = 3.5 \mu M$ PRP (ADP) : $IC_{50} = 10 \mu M$

実施例 4 3

エチルー (3 - (4 - アミノイミノメチル) ベンゾイル) - 2 - アザースピロ [5. 5] ウンデクー 9 - イル) - アセテート塩酸塩の調製

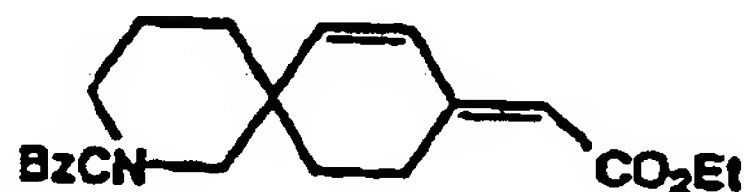


工程 A : ベンジルー 9 - オキソー 2 - アザースピロ [5. 5] ウンデクー 7 - エン - 3 - カルボキシレートの調製



ベンジル - 3 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 mmol) およびメチルビニルケトン (1.2 mmol) の溶液をメタノール (1 ml) および水 (1 ml) に溶解した。触媒量の KOH をこれに加え、この溶液を 1 時間還流した。続いてこれに粉末の分子篩を加え、さらに 1 時間還流した。HPLC 分析によって反応の完了が示された。分子篩を濾過し、濾液を蒸発させた。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、水で洗浄して乾燥させ、濾過して蒸発させて所望のスピロ環状エノンを収量 60% で黄色油として得た。

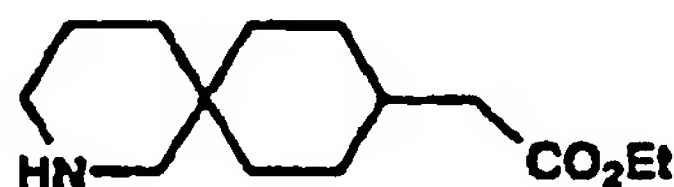
工程 B : ベンジルー 9 - (エトキシカルボニル) メチレン) 2 - アザースピロ [5. 5] ウンデクー 7 - エン - 3 - カルボキシレートの調製



THF (2 ml) 中の水素化ナトリウム (3 mmol) の 0℃ 懸濁物にトリエチルホスホノアセテートを加え、続いて 30 分 0℃ で攪拌した。前述の工程のスピロ

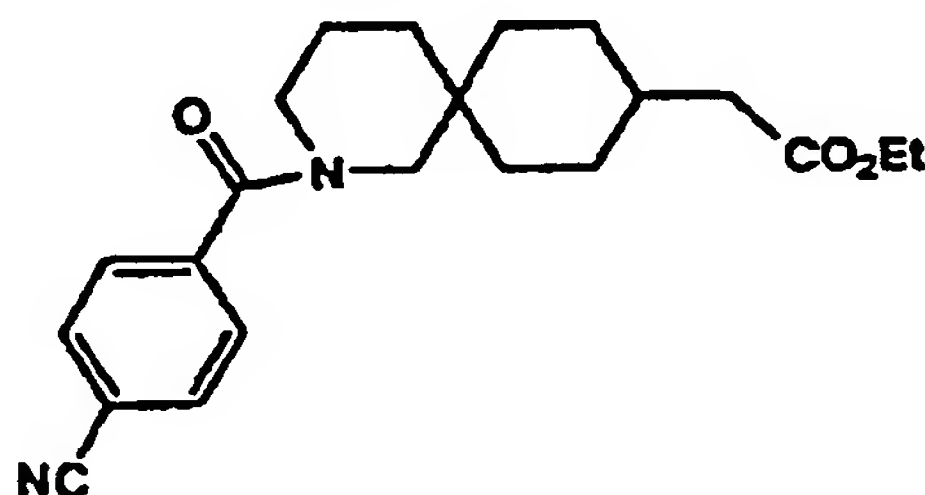
化合物 (1 mmol) の THF (2 ml) 中の溶液および上記反応物を 50℃ で 8 時間加熱した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。表題化合物を酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の純粋な化合物を無色の油 (50%) として得た。

工程 C : エチル (2-アザースピロ [5. 5] ウンデクー 9-イル) アセテートの調製



工程 B の保護スピロ化合物を 10 ml のエタノールに溶解し、これに炭素上の水酸化 Pd (II) を加えた。反応を 50 Psi の H₂ 圧で 18 時間実施した。セライトで濾過して触媒を除去し、濾液を濃縮して 70% の収量で油を得た。

工程 D : エチル (3-(4-シアノベンゾイル) - 2-アザースピロ [5. 5] ウンデクー 9-イル) アセテートの調製

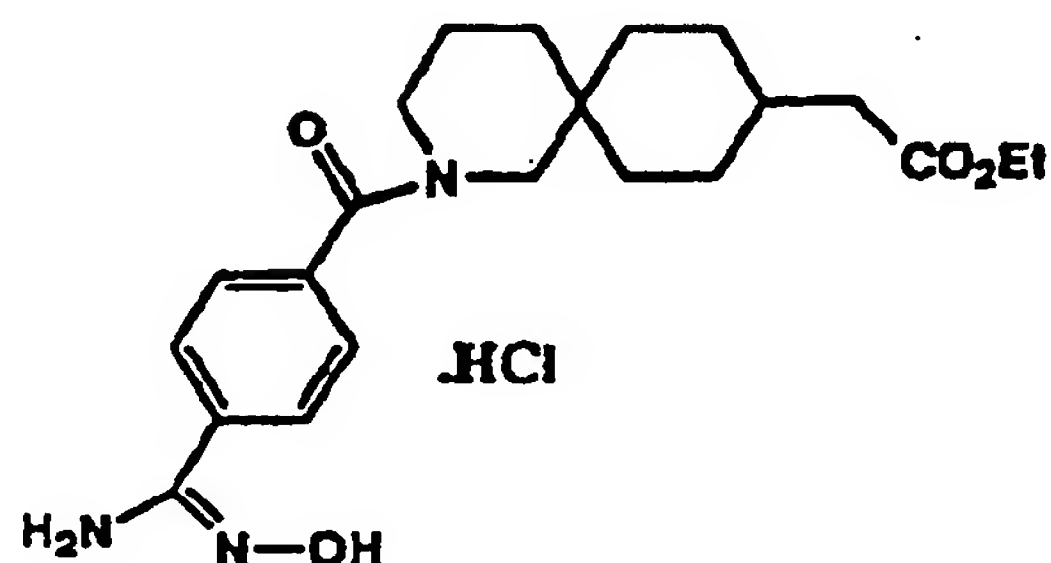


前述の工程の化合物 (1 mmol) およびトリエチルアミン (3 mmol) を乾燥 CH₂Cl₂ に溶解した。塩化 4-シアノベンゾイル (1.1 mmol) をこれに加え、室温で溶液を 12 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水で処理し、酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を 10% HCl 溶液で洗浄して乾燥させ、溶媒を除去して粗生成物を得た。この生成物を逆相 HPLC で精製して所望の物質を黄色の油として得た (60%)。

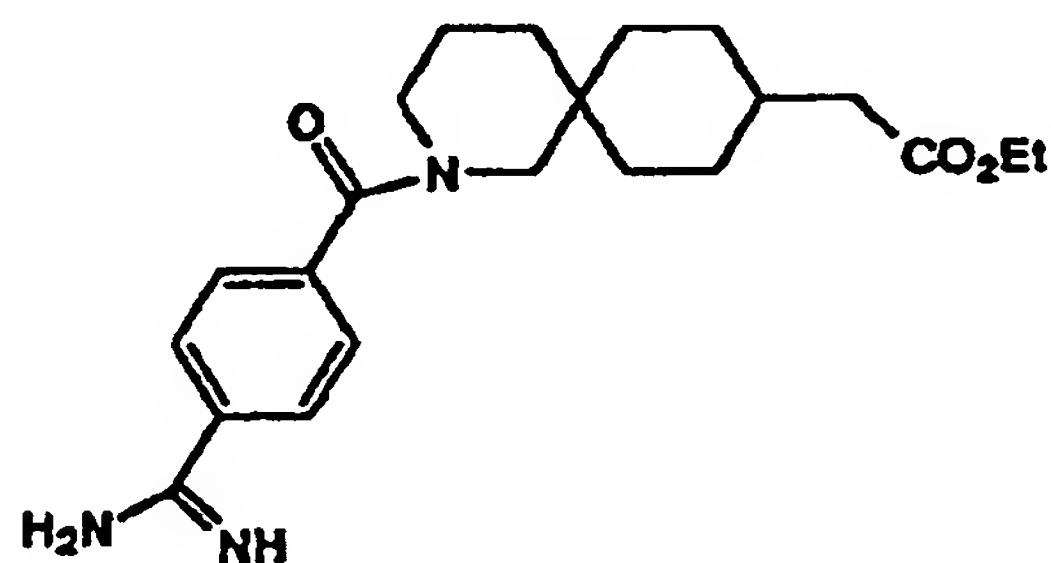
工程 E : エチル (3-(4-(ヒドロキシイミノメチル) ベンゾイル) - 2-アザースピロ [5. 5] ウンデクー 9-イル) アセテート塩酸塩の調製

エタノール (5 ml) 中のニトリル (1 mmol) の溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 mmol) およびトリエチルアミン (2 mmol) を加えた。反応混合物を 65

℃に加熱し、3時間攪拌した。溶媒を蒸発させて水で希釈し、酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を乾燥させて濾過し、蒸発させて白色固体としてヒドロキシアミノ化合物を得た。

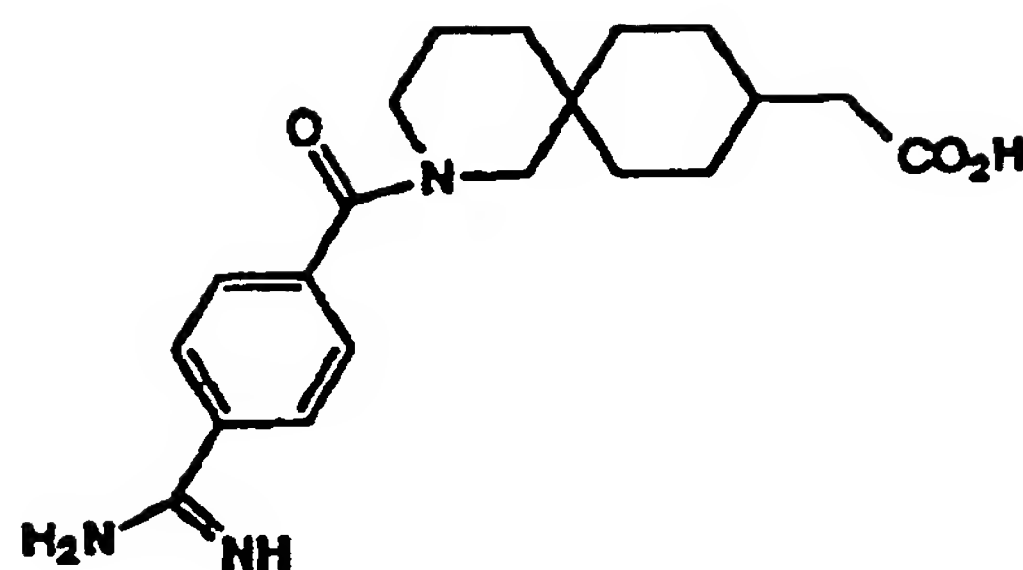


工程F：エチル（3－（4－（アミノイミノメチル）ベンゾイル）－2－アザースピロ〔5．5〕ウンデク－9－イル）アセテートの調製



HOAc中の工程Eの生成物の懸濁物に5% Pd/C（50%湿潤）を加え、50℃下で混合物を45 psiのH₂で18時間加熱した。触媒を濾過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。この工程の粗残留物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

工程G：（3－（4－（アミノイミノメチル）ベンゾイル）－2－アザースピロ〔5．5〕ウンデク－9－イル）酢酸の調製

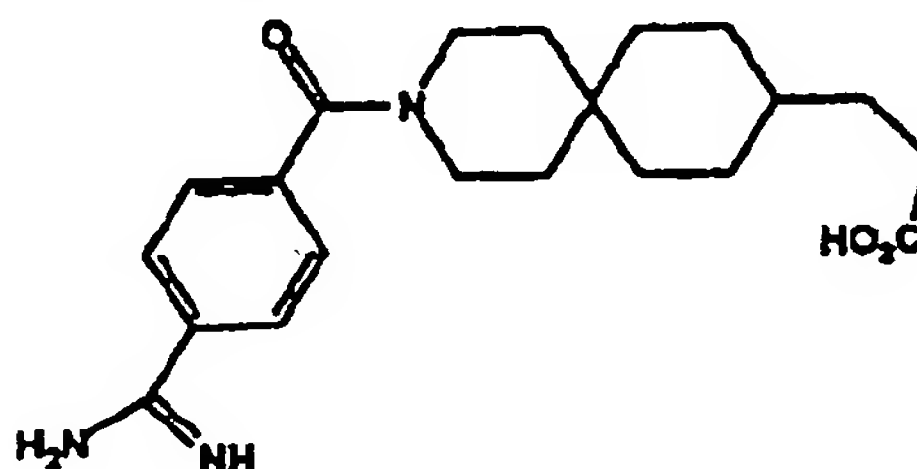


工程Fのエステル (50 mg) を H_2O 中の LiOH (4 eq) および THF で処理した。この溶液を一晩攪拌し、HPLC 分析で反応の完了が示された。溶媒を蒸発させ、残留物を逆相 HPLC で精製し所望の生成物を 50 % の収量で白色

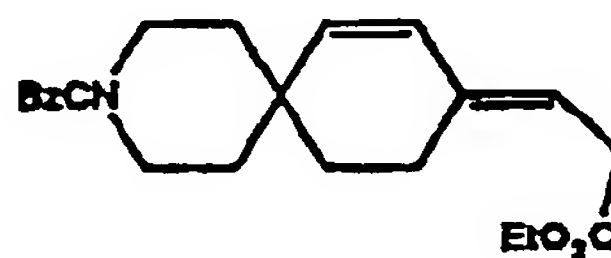
固体として得た。ESMS : 358 (MH) +

実施例 4 4

(3-(4-(アミノメチル)ベンゾイル)3-アザースピロ[5.5]ウンデケー9-イル)プロピオン酸の調製



工程A : ベンジルー9-(エトキシカルボニル)エチレン)3-アザースピロ[5.5]ウンデケー7-エン-3-カルボキシレートの調製



THF 中のスピロケトン (1 mmol) (実施例 1 (工程A) と同じ手順にしたがって N-カルボベンジルオキシ-4-ホルミルピペリジン) から合成) をトリエチルホスホノプロピオネートおよび水素化ナトリウムの THF 溶液に加えた。反応混合物を 50 °C で 8 時間加熱し、続いて水を添加しジクロロメタンで生成物を

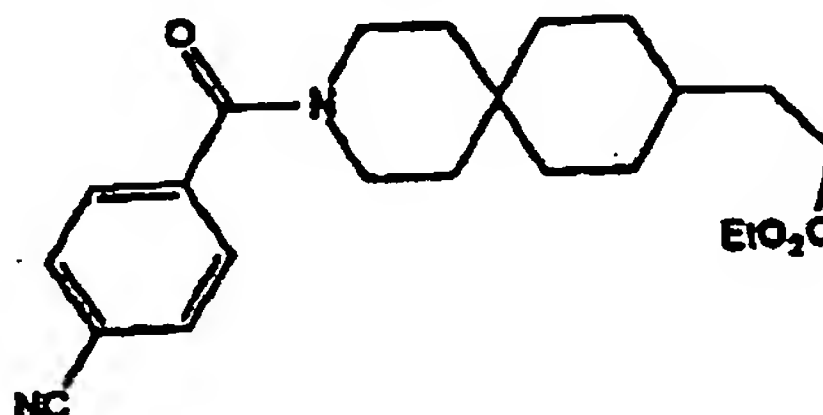
抽出した。ジクロロメタン層を乾燥させ、濾過し蒸発させて明るい黄色の油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を無色の油として得た。

工程B：エチル（3－アザースピロ〔5．5〕ウンデクー9－イル）プロピオネートの調製



工程Aの保護スピロ化合物を10mlのエタノールに溶解し、これに炭素上の水酸化Pd(II)を加えた。反応を50psiのH₂圧で18時間実施し、触媒をセライトで濾過して除去し、濾液を濃縮して油を得た。

工程C：エチル（3－（4－シアノベンゾイル）－3－アザースピロ〔5．5〕ウンデクー9－イル）プロピオネートの調製



前述の工程の化合物（1mmol）およびトリエチルアミン（3mmol）を乾燥CH₂Cl₂に溶解した。これに塩化4－シアノベンゾイル（1.1mmol）を加え、溶液を12時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物を水で処理し、酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を10% HCl溶液で洗浄し、乾燥させ溶媒を除去して粗生成物を得た。この生成物を逆相HPLCで精製して黄色油を得た。

工程D：エチル（3－（4－（ヒドロキシイミノメチル）ベンゾイル）－3－アザースピロ〔5．5〕ウンデクー9－イル）プロピオネート塩酸塩の調製

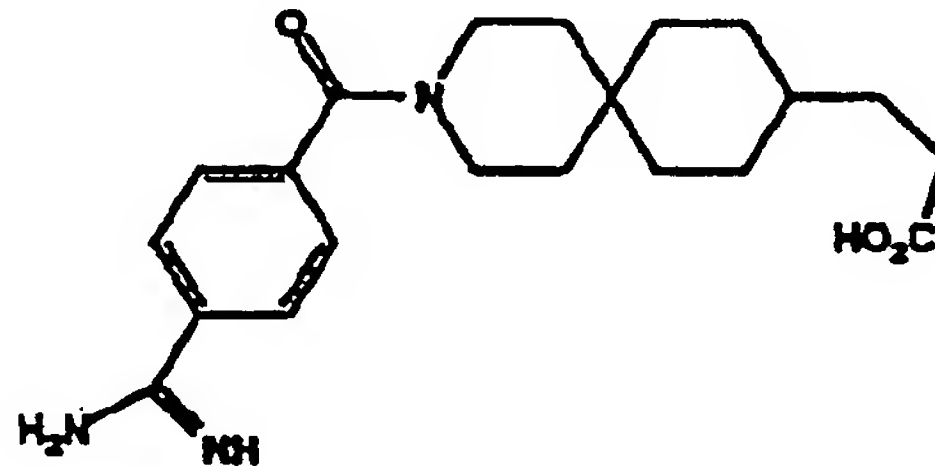
エタノール（5ml）中のニトリル（1mmol）の溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩（2mmol）およびトリエチルアミン（2mmol）を加えた。反応混合物を65℃に加熱し3時間攪拌した。溶媒を蒸発させて水で希釈し、酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を乾燥させ濾過し、蒸発させて白色固体としてヒドロキシア

ミジノ化合物を得た。

工程E：エチル（3－（4－（アミノイミノメチル）ベンゾイル）－3－アザースピロ〔5．5〕ウンデクー9－イル）プロピオネートの調製

HOAc中の工程Eの生成物の懸濁物に5% Pd/C（50%湿潤）を加え、この混合物を45 psiのH₂で18時間50℃で加熱した。触媒を濾過し溶媒を減圧下で蒸発させた。この工程の粗残留物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

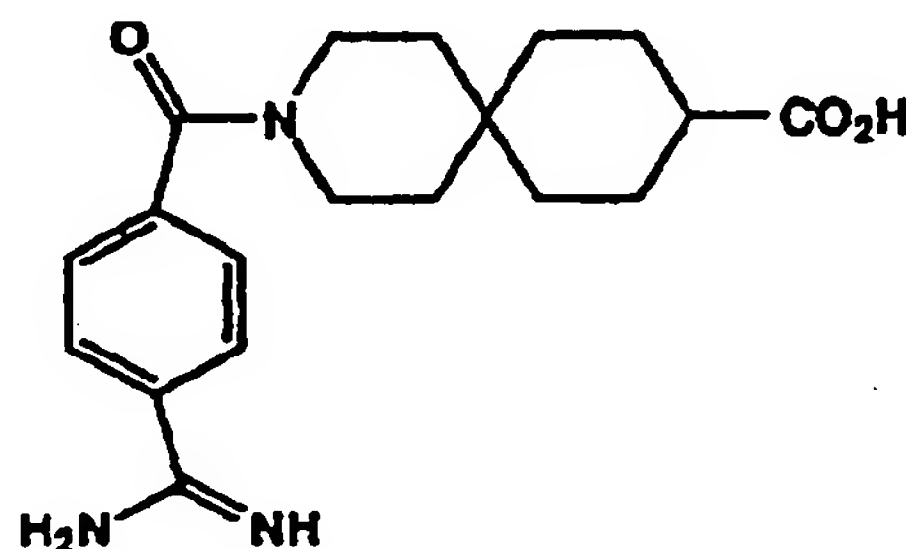
工程F：（3－（4－（アミノイミノメチル）ベンゾイル）－3－アザースピロ〔5．5〕ウンデクー9－イル）プロピオン酸の調製



工程Fのエステル（50 mg）をH₂O中のLiOH（4 eq）およびTHFで処理した。この溶液を一晩攪拌し、HPLCで反応が完了したことが示された。溶媒を蒸発させ、残留物を逆相HPLCで精製して白色固体として所望の生成物を得た。

実施例 45

（3－（4－アミノイミノメチル）ベンゾイル）－3－アザースピロ〔5．5〕ウンデクー9－カルボニル）蟻酸塩酸塩の調製



工程A：3－〔2〔3－アザスピロ〔5．5〕ウンデカン－9－ジエチルエステ

ルの調製



1-ベンジル-4-ピペリドンに記載にしたがってビスメシレートに変換した(詳細は特許第5451578号を参照のこと)。トルエン(10ml)中の60%NaH(3mmol)のスラリーにアルゴン下でマロン酸ジエチル(1.5mmol)をゆっくりと加えた。この混合物を0℃に冷却し、ビスメシレート(1mmol)を加え、混合物を18時間還流で加熱した。反応を10%クエン酸中で停止させ、ジクロロメタンで生成物を抽出した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィーで

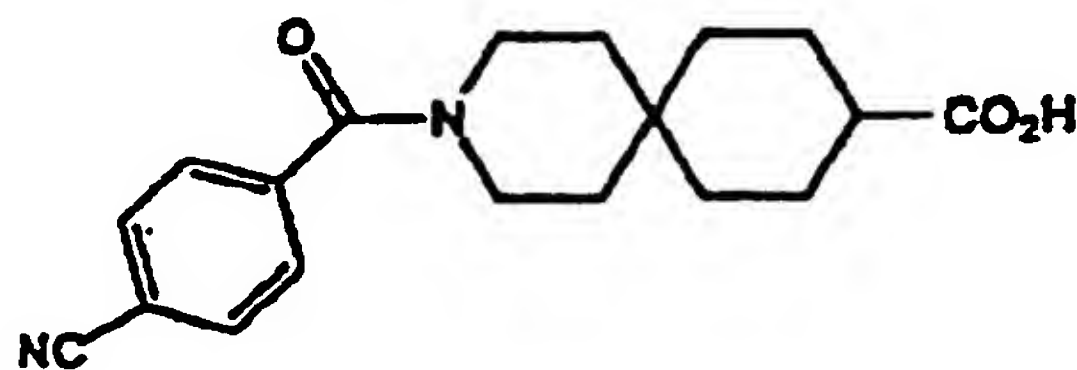
精製し、所望のジエステルを65%の収量で得た。

工程B: 3-{2-[3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボニル) 蟻酸の調製



THF(5ml)中のジエステル(300mg)の溶液に1NのLiOH(4ml)を加え、反応物を3日間室温で撹拌した。pHを2.5に調節し、生成物を酢酸エチルで抽出した。この混合物をTHFに再度溶解して1NのLiOHを加え、反応物を80℃で一晩加熱した。pHを再び2に調節し、酢酸エチルで所望の酸生成物を抽出した。有機層を乾燥させて濾過し、蒸発させて白色泡沫として所望のBOC-酸を得た(200mg, 80%)。

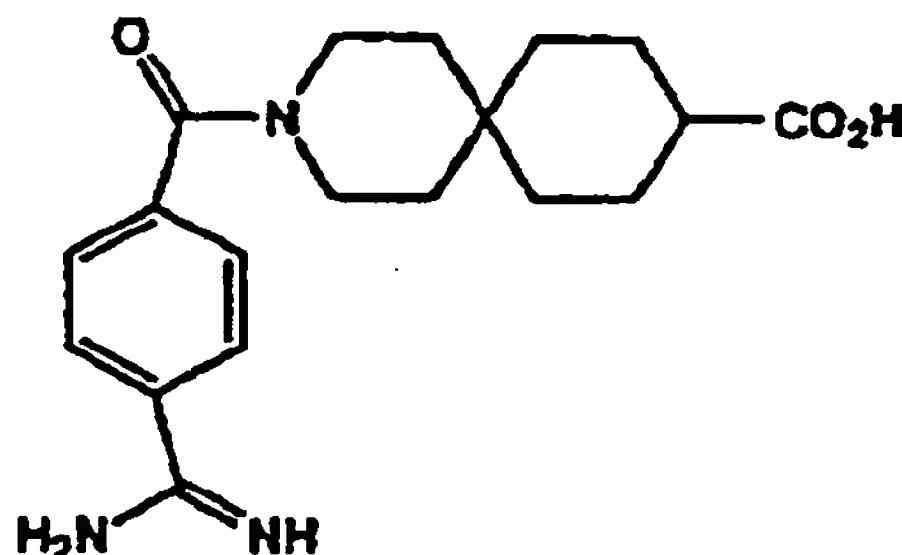
工程C: (3-(4-シアノ)ベンゾイル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボニル) 蟻酸塩酸塩の調製



CH₂Cl₂(2ml)中のBOC-酸(150mg)の溶液に0℃でTFA(2ml)を加えた。溶液を0℃で2時間撹拌し、溶媒および過剰のTFAを蒸発

させて油状の残留物を得た。これをそのままアシル化工程に用いた。酸 (1 mmol) を CH_2Cl_2 (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2 mmol) に続いて塩化 *p*-シアノベンゾイル (1.05 mmol) を加えた。この溶液を12時間室温で撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水に懸濁し、酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を乾燥させて濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。所望のアシル化物質をシリカゲルクロマトグラフィー後に約60%の収量で純粋な物質として単離した。ES-MS: 327 ($\text{M}+\text{H}^+$)

工程D: (3-(4-アミノイミノメチル)ベンゾイル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデク-9-カルボニル) 蟻酸塩酸塩の調製



ニトリルの溶液をピリジンおよびトリエチルアミンの混合物に溶解し、これに硫化水素を飽和させ、室温に一晩放置した。続いて水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、これにアセトンおよび沃化メチルを加え、続いて2時間還流した。その後で沈殿物を濃縮し、エタノールに溶解して酢酸アンモニウムで処理し、60℃で2時間加熱した。溶媒を除去してアミジン官能基を得た。

以下のアッセイ方法は本発明の化合物の評価に適している。

No. 1-ELISA IIb-IIIaアッセイ:

以下のアッセイでは、文献(L.A. Fitzgeraldら、Anal. Biochem., 151:169-177(1985)、この内容は参照により本明細書に含まれる)に記載された方法によって GPIIb-IIIaを精製形で調製する。GPIIb-IIIaを微量定量プレート上に被覆する。続いてこの被覆支持体をフィブリノゲンと、さらに試験物質(例えば式Iの化合物)と接触させ、十分な時間保温して固定したGPIIb-IIIaとフ

ィブリノゲンを最大限に結合させる。フィブリノゲンは典型的には約5～50 nMの濃度で提供され、試験物質は所望の場合は希釈系列を作成される。典型的なインキュベーション時間は25℃で2～4時間で、時間と温度は相互に依存する。

インキュベーション後にフィブリノゲンおよび試験物質を含む溶液を除去し、GPIIb-IIIaへの結合フィブリノゲンを定量することによってフィブリノゲンの結合レベルを測定する。適切な検出手段はいずれも用いることができるが、標識フィブリノゲン（例えばビオチン標識を用いて）を利用するのが便利である。そのような方法は当技術分野では周知である。

A. アッセイの説明ープレートアッセイ

精製血小板GPIIb-IIIaレセプターを文献(L.A. Fitzgeraldら、Anal. Biochem., 151:169-177(1985))の記載にしたがって調製した。ピトロネクチンレセプターはスミス(J.W. Smith, J. Biol. Chem., 263:18726-18731(1988))が記載したように調製した。精製後にレセプターを0.1%トリトンX-100溶液中0.1～1.0 mg/ml濃度で保存した。

96穴(ウェル)の平底ELISAプレート(Linbro EIA-Plus微量定量プレート、Flow Laboratorie製)をレセプターで被覆した。レセプターは被覆前に、トリトンX-100の濃度をその臨界ミセル濃度以下に減少させるために20 mMトリス-HCl、150 mMNaCl、1 mMCaCl₂ (pH 7.4)の溶液で1:200に希釈し、100 μlを各ウェルに加えた。全てのウェルを一晩4℃で保温し、続いて吸引して乾燥させた。また非特異的結合を防止するため、他の部位は上記の緩衝液で35 mg/mlとしたウシ血清アルブミン(BSA)の30℃2時間添加によりブロックした。続いてウェルを結合緩衝液(50 nMトリス-HCl、100 mMNaCl、2 mMCaCl₂、1 mg/mlのBSA)で1回洗浄した。

市販の試薬と標準的なプロトコルを用いて、対応するリガンド(フィブリノゲン、フォン・ビルブランド因子、またはピトロネクチン)をビオチンに結合させた。この標識リガンドをレセプター被覆ウェルに10 nM(100 μl/ウェル

）の最終濃度で加え、試験サンプルの存在下または非存在下で25℃で3時間保温した。保温後、ウェルを吸引して乾燥させ、結合リガンドを定量する。

結合タンパク質は、アルカリ性ホスファターゼに結合させた抗ビオチン抗体を添加し、続いて基質（燐酸p-ニトロフェニル）を添加して405nmで各ウェルの光学濃度を測定して検出する。リガンドのレセプターへの結合を抑制する試験サンプルとともに保温したウェルでは発色の低下が認められる。

No. 2-血小板凝集アッセイ

先に説明したELISA II b-III aアッセイの他に、凝集-ヒトPRP/A DPアッセイが治療化合物の評価に有用である。

当該化合物による血小板凝集抑制に使用する血小板に富む血漿を健常人のボランティアから採取調製した。血液を、2注射筒法を用いて21ゲージバタフライ

カニューレによって3.8%のクエン酸三ナトリウム中に採集した。

クエン酸加全血を100×gで12分室温で遠心して血小板高濃度血漿を調製した。血小板高濃度血漿は1μlあたり約200～400000個の血小板を含んでいた。

低血小板血漿はクエン酸加全血を12000×gで2分遠心して調製した。

血小板凝集は、製造元の指示にしたがって4管血小板凝集分析器(PAP-4, Biodata, Hatboro, ペンシルバニア)でアッセイした。血小板凝集抑制は、種々の量のアデノシンジホスフェート(ADP)を攪拌ヒト血小板高濃度血漿に添加して調べた。具体的には、種々の凝集因子(もっとも頻繁にはADP 5μM、また別には1μg/mlのコラーゲン、1μMのU46619)および0.3μMの血小板活性化因子を添加する前に、ヒト血小板高濃度血漿を被験化合物と37℃で一分間保温した。

医薬組成物

本発明の化合物を含む医薬製剤は、錠剤、カプセル、溶液、乳剤もしくは懸濁剤の形態で経口的に、または、スプレーとして吸入用の液体もしくは固体粒子の形態で、経皮用パッチのような装置（例えば米国特許第5296222号および5271940号に記載されたもの。これらの内容は参照により本明細書に含まれる）によって

皮膚を通して、または直腸的に、例えば座薬の形態で投与することができる。本発明の親油性プロドラッグ誘導体は特に経皮用吸収投与および送達システムとして適切である。投与はまた非経口的に、例えば注射溶液の形で実施できる。

錠剤は、活性成分（“活性成分”は式 I に該当するものを含む本発明の 1 つまたは 2 つ以上のスピロ二環化合物である）を医薬的に不活性な無機または有機担体、希釈剤、および／または賦形剤と混合して調製される。錠剤に使用できるそのような賦形剤の例は、乳糖、トウモロコシ澱粉もしくはその誘導体、タルク、ステアリン酸もしくはその塩である。軟ゼラチンカプセルに適切な賦形剤としては、植物油、ろう、脂肪、半固体および液体ポリオールがある。

溶液およびシロップの調製に適切な賦形剤としては、水、ポリオール、蔗糖、転化糖およびブドウ糖がある。

注射溶液に適した賦形剤としては、水、アルコール、ポリオール、グリセロールおよび植物油がある。

これらの医薬組成物はさらに保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香料、緩衝液、被覆剤および抗酸化剤を含むことができる。

非経口注入用の本発明の医薬組成物は、医薬的に許容可能な水性もしくは非水性滅菌溶液、分散液、懸濁液、乳液の他に、使用直前に滅菌注射溶液または分散液に再構成できる滅菌粉末を含む。

活性成分はまたマイクロカプセル被包化形にすることができる。

本活性成分を用いる代表的な製剤を以下に述べる。

製剤 1

硬質ゼラチンカプセルを以下の成分を用いて調製する：

	(mg / カプセル)
活性成分	250.0
澱粉	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

上記の成分を混合し、560 mg 量で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

製剤 2

錠剤製剤を以下の成分を用いて調製する：

	(m g / 錠剤)
活性成分	2 5 0 . 0
セルロース、微小結晶	4 0 0 . 0
二酸化シリコンコロイド	1 0 . 0
ステアリン酸	5 . 0

これらの成分を混合し、錠剤形に圧縮し各々の重量を 6 6 5 m g にする。

製剤 3

乾燥粉末吸入製剤は以下の成分を含む：

	重量%
活性成分	5
乳糖	9 5

活性混合物を乳糖とともに混合し、乾燥粉末吸入装置に添加する。

製剤 4

各々が 6 0 m g の活性成分を含む錠剤は以下のように調製される：

	(ミリグラム)
活性成分	6 0 . 0
澱粉	4 5 . 0
微細結晶性セルロース	3 5 . 0
ポリビニルピロリドン (1 0 % 水溶液として)	4 . 0
ナトリウムカルボキシメチル澱粉	4 . 5
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5
タルク	1 . 0
合計	1 5 0 . 0

活性成分、澱粉およびセルロースを 2 0 号メッシュ U. S. 篩に通し、完全に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を得られた粉末とともに混合し、これらが続いて 1 6 メッシュ U. S. 篩に通す。このように製造した顆粒を 5 0 ~ 6 0 °C で乾燥させ、1 6 メッシュ U. S. 篩に通す。続いてナトリウムカルボキシメ

チル澱粉、ステアリン酸マグネシウムおよびタルク（30号メッシュU. S. 篩に予め通しておく）を顆粒に加えて混合した後、打錠機で圧縮して各々150mgの重量の錠剤を得る。

製剤5

各々が80mgの医薬を含むカプセルを以下のように調製する：

(ミリグラム)

活性成分	80.0
澱粉	109.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
合計	190.0

活性成分、セルロース、澱粉およびステアリン酸マグネシウムを混合して20号メッシュU. S. 篩に通し、硬質ゼラチンカプセルに190mgの量で充填する。

製剤6

各々が活性成分225mgを含む座薬は以下のように製造される：

活性成分 225mg

飽和脂肪酸グリセリドで2000mgにする

活性成分を60号メッシュU. S. 篩に通し、必要な最低限の加熱で予め融解した飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。続いて混合物を規定容量が2.0gの座薬鑄型に注入して冷却する。

製剤7

5.0mlの単位投与量に対して各々が50mgの医薬を含む懸濁剤は以下のように調製される：

活性成分	50.0mg
キサントゴム	4.0mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	(11%)
微細結晶性セルロース	(89%) 50.0mg
蔗糖	1.75g

安息香酸ナトリウム	10.0mg
-----------	--------

香料	項参照
----	-----

着色料	項参照
-----	-----

精製水で5.0mlとする

医薬、蔗糖およびキサンタンゴムを混合し10号メッシュU. S. 篩に通し、予め調製しておいた微細結晶性セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロース水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、香料および着色料を少しの水で希釈し、攪拌しながら添加する。続いて十分な水を加え必要な容積にする。

製剤8

各々が150mgの医薬を含むカプセルを以下のように調製する：

	(ミリグラム)
活性成分	150.0
澱粉	407.0
ステアリン酸マグネシウム	3.0
合計	560.0

活性成分、澱粉、セルロースおよびステアリン酸マグネシウムを混合して20号メッシュU. S. 篩に通し、硬質ゼラチンカプセルに560mgの量で充填する。

治療方法

本発明は、哺乳類（特にヒト）の血栓症の防止および治療方法を提供し、この方法は、ヒトまたは哺乳類に治療的に有効量の本発明の化合物を投与することを含む。本発明の血小板凝集抑制物質は、血栓形成の防止に治療的に有用である。そのような治療が適切な適応症には、じゅく状硬化症および細動脈硬化症、急性心筋梗塞、慢性不安定狭心症、一過性脳虚血性発作および脳発作、末梢血管性疾患、細動脈血栓症、子癇前症、塞栓症、血管形成術、頸動脈内膜切除術、血管移植吻合術後の再狭窄および／または血栓形成、長期の心臓血管装置（例えば長期生活用カテーテルおよびシャント“体外循環装置”）による再狭窄および／または血栓形成が含まれるがこれらに限られない。これらの症状は、血管壁の血小板

活性化によって開始すると考えられている種々の狭窄性および栓塞性血管障害を示す。

P A I は、不安定狭心症および動脈塞栓または血栓症における動脈の血栓形成の予防または停止に用いられるとともに、心筋梗塞（M I）の治療または予防およびM I 後の壁在性血栓形成の治療または予防に用いることができる。脳関連疾患については、一過性虚血性発作の治療または予防、並びに血栓性発作または発達中の発作の治療が含まれる。

P A I はまた、体外循環における血小板凝集、塞栓形成または消耗の防止に用いられ、腎透析、心肺バイパス、血液灌流および血漿濾血の改善を含む。

P A I は、血管内装置に付随する血小板凝集、塞栓形成または消耗を防止し、その投与によって大動脈内バルーンポンプ、心室内補助装置および動脈カテーテルの使用改善が得られる。

P A I はまた、静脈血栓形成症の治療または予防に有用であるだけでなく、深在静脈血栓形成、I V C、腎静脈もしくは門脈血栓形成症および肺静脈血栓形成症の治療または予防に有用である。

血小板消費（例えば特発性血小板減少性紫斑病）を含む種々の疾患もまた治療可能である。

さらに、本発明のP A I は、血小板凝集の抑制が所望される治療用ではない多数の応用で用いることができる。例えば、血小板および全血保存の改良が本発明の化合物の十分な添加によって得られる。添加量は、所望の保存期間の長さ、保存条件、保存物質の最終用途などにしたがって変動するであろう。

好ましくは、本発明の化合物は医薬製剤の形態で投与される。したがって、本発明の化合物は、経口的、非経口的、局所的、直腸的などで所望に応じて適切な単位投与量で投与されるであろう。

本明細書で用いられるように非経口的という用語は、皮下、静脈内、動脈内の注射または輸液技術が含まれるがこれらに限定されない。“局所的”という用語は、皮膚並びに口および鼻の粘膜というより一般的なルートだけでなく直腸的投与および吸入スプレーも包含する。

本発明の医薬組成物における活性成分の実際的用量レベルは、個々の患者に所望の治療応答を達成するために有効な活性化合物量を投与するために変動するであろう。

選択される用量レベルは、個々の化合物の活性、投与経路、治療すべき症状の重篤度、並びに治療される患者の状態および以前の治療歴によって左右されるであろう。所望の治療効果の達成に必要な量よりも低いレベルの化合物投与量で開始し、所望の効果が達成されるまで徐々に用量を増加させることは当業者の技術範囲内である。所望の場合には、有効な日量を複数回、例えば1日に2から4回に分割することができる。個々の患者に固有の用量は、種々の因子（例えば体重一般的健康状態、食事、投与期間および経路、他の薬剤との併用、および治療されるべき疾患の重篤度）によって左右されることは理解されるところである。

治療用量の範囲は、約0.01～約10000mg/日、好ましくは1～300mgである。

当業者には明白なように、本発明に多くの改変および変更がその範囲を越えることなく為されえるであろう。本明細書で開示した特定の具体例は単なる例として提供され、本発明は添付の請求の範囲によってのみ限定される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/US 96/15703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D221/20 A61K31/435 C07D498/10 C07D471/10 C07D401/06 C07D263/52 A61K31/42 //(C07D498/10,263:00,221:00), (C07D498/10,261:00,221:00).(C07D498/10,265:00,221:00), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 14683 A (DU PONT MERCK) 1 June 1995 see page 249 - page 252; claims 16,31; table 3 ---	1,28
A	US 5 451 578 A (CLAREMON) 19 September 1995 see claims 1,8 ---	1,28
A	EP 0 635 492 A (ELI LILLY) 25 January 1995 see page 2, line 8 - line 17; claim 1 ---	1,28
A	EP 0 655 439 A (ELI LILLY) 31 May 1995 see claims 1,10 ---	1,28
P,X	WO 96 38426 A (DU PONT MERCK) 5 December 1996 see table 3, pages 222-225 and table 8, pages 255-256; and page 1, lines 9 - 18 -----	1,28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 January 1997		Date of mailing of the international search report 31.01.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 opu nl, Fax (+ 31-70) 340-3816		Authorized officer Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA/210 (unrevised sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

No. International Application No.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 (C07D471/10,235:00,221:00), (C07D471/10,221:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 551 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 96/15703

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ **Claims Nos.:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 31-33 and 35 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/ composition.
2. ☐ **Claims Nos.:**
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
On grounds of Articles 6 and 17.2a(11) of the PCT (conciseness of claims) and the Guidelines for Examination in the EPO, Part B, Chapter III, 2.2 (economic reasons) the search has been restricted to the preparation examples in the description.
3. ☐ **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/US 96/15703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9514683	01-06-95	AU-A- 1098095	13-05-95
		CA-A- 2174838	01-06-95
		EP-A- 0730590	11-09-96
		FI-A- 962184	23-05-96
		NO-A- 962096	23-05-96
		PL-A- 314591	16-09-96
		ZA-A- 9409337	24-05-96

US-A-5451578	19-09-95	GB-A- 2292147	14-02-96

EP-A-635492	25-01-95	AU-A- 6750894	02-02-95
		BR-A- 9402916	11-04-95
		CA-A- 2128348	23-01-95
		CN-A- 1108248	13-09-95
		CZ-A- 9401740	13-09-95
		FI-A- 943478	23-01-95
		HU-A- 70397	30-10-95
		JP-A- 8188564	23-07-96
		NO-A- 942734	23-01-95
		PL-A- 304388	23-01-95
		ZA-A- 9405251	18-01-96

EP-A-655439	31-05-95	CA-A- 2134192	13-05-95
		JP-A- 7188165	25-07-95

WO-A-9638426	05-12-96	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family search) (July 1990)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	F I
A 6 1 K 31/535	6 0 8	A 6 1 K 31/535 6 0 8
C 0 7 D 263/52		C 0 7 D 263/52
471/10	1 0 1	471/10 1 0 1
	1 0 3	1 0 3
498/10		498/10 A S

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72) 発明者 ジャクボウスキ、ジョゼフ エー。
アメリカ合衆国 46208 インディアナ州
インディアナポリス ガバナーズ ロード
3740

(72) 発明者 マスターズ、ジョン ジェイ。
アメリカ合衆国 46236 インディアナ州
インディアナポリス クリスタル ポインテ
レーン 8338

(72) 発明者 マルラニー、ジェフリー ティー。
アメリカ合衆国 46236 インディアナ州
インディアナポリス ウェルカー ドライブ
6153

(72) 発明者 パール、ミヒャエル
ドイツ連邦共和国 デー-22335 ハンブルク
ヒュンメルスビュッテラー キルヒエンベーク 11

(72) 発明者 ルーテル、ゲルト
ドイツ連邦共和国 デー-21129 ハンブルク
フィエツイッヒシュトイケン 53アー

(72) 発明者 ルターボリース、ケニス ジェイ。
アメリカ合衆国 46278 インディアナ州
インディアナポリス ブルフリッジ コート
6747

- (72)発明者 スカーボロウ、ロバート エム.
アメリカ合衆国 94002 カリフォルニア
州 ベルモント ベルモント キャニオン
ロード 2544
- (72)発明者 ショッテン、テオ
ドイツ連邦共和国 デー-21444 フィア
ーホーフエン ヒンテルム バッハ 34
- (72)発明者 シュテンツェル、ボルフガング
ドイツ連邦共和国 デー-21465 ライン
ベク レルヒエンベーク 8